

## คำถามข้อที่ 1

ข้อมูลยาสำหรับการนำเสนอต่อคณะกรรมการเภสัชกรรมและการบำบัด (Drug Monograph)

ชื่อการค้า และชื่อสามัญ Cymevene® และ Ganciclovir sodium for injection®

(Ganciclovir)

### 1. ข้อมูลทั่วไปของยา<sup>1,2</sup>

ชื่อทั่วไป (Generic name): Ganciclovir

ชื่อทางการค้า (Trade name): CYMEVENE®

บริษัทผู้ผลิต (Manufacture): BSP PHARMACEUTICALS S.P.A.

บริษัทผู้รับอนุญาตในประเทศไทย: ดีเคเอสเอส (ประเทศไทย) จำกัด, บริษัท

บัญชียา: บัญชี ๙

Thai FDA approved เมื่อ: 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2539

ชื่อทางการค้า (Trade name): Ganciclovir sodium for injection®

บริษัทผู้ผลิต (Manufacture): Hainan Poly Pharm co., LTD

บริษัทผู้รับอนุญาตในประเทศไทย: ห้างหุ้นส่วนจำกัด ภิญโณฟาร์มาซี

บัญชียา: บัญชี ๙

Thai FDA approved เมื่อ: 2 เมษายน พ.ศ. 2563

ลักษณะรูปแบบของยาและขนาดบรรจุ (Dosage form/Strength): ยาฉีดทางหลอดเลือดดำบรรจุยา ganciclovir 500 mg ในสารละลายปริมาณ 250 mL (2 mg/mL) รูปแบบภาชนะบรรจุยาหน่วยเดียว



รูปที่ 1 บรรจุภัณฑ์ ganciclovir

ขนาดและการบริหารยา (Dosage and administration):

Indication	Dosage
Treatment of CMV retinitis	Induction: 5 mg/kg (บริหารทางหลอดเลือดดำด้วยความเร็วคงที่นานมากกว่า 1 ชั่วโมง) ทุก 12 ชั่วโมงเป็นเวลา 14-21 วัน

Indication	Dosage
	Maintenance: 5 mg/kg (บริหารทางหลอดเลือดดำด้วยความเร็วคงที่นานมากกว่า 1 ชั่วโมง) วันละครั้ง เป็นเวลา 7 วันต่อสัปดาห์ หรือ 6 mg/kg วันละครั้ง เป็นเวลา 5 วันต่อสัปดาห์
Prevention of CMV disease in transplant recipient	Induction: 5 mg/kg (บริหารทางหลอดเลือดดำด้วยความเร็วคงที่นานมากกว่า 1 ชั่วโมง) ทุก 12 ชั่วโมงเป็นเวลา 14 วัน  Maintenance: 5 mg/kg (บริหารทางหลอดเลือดดำด้วยความเร็วคงที่นานมากกว่า 1 ชั่วโมง) วันละครั้ง เป็นเวลา 7 วันต่อสัปดาห์ หรือ 6 mg/kg วันละครั้ง เป็นเวลา 5 วันต่อสัปดาห์จนถึง 100-120 วันหลังจาก transplantation

### Dosage adjustment

**Hepatic Impairment:** ไม่มีการศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยในผู้ป่วยโรคตับ

**Renal Impairment:**

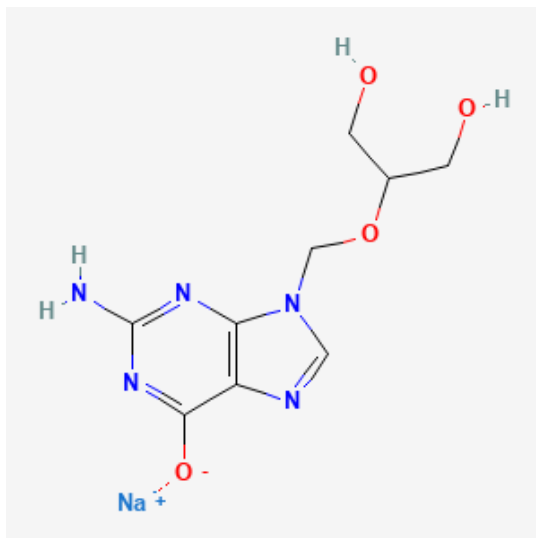
CrCl (mL/min)	Induction dose (mg/kg)	Dosing interval for Induction (hours)	Maintenance dose (mg/kg)	Dosing interval for Maintenance (hours)
≥ 70	5	12	5	24
50-69	2.5	12	2.5	24
25-49	2.5	24	1.25	24
10-24	1.25	24	0.625	24
< 10	1.25	3 times per week, following hemodialysis	0.625	3 times per week, following hemodialysis

ผู้ป่วยที่ทำ Hemodialysis ไม่ควรได้รับยาเกินขนาด 1.25 mg/kg เป็นเวลา 3 ครั้งต่อสัปดาห์หลังจากได้รับ hemodialysis และควรให้ยาอย่างช้าๆ หลังจากได้รับ hemodialysis เนื่องจาก hemodialysis สามารถลดระดับยา ในเลือด ประมาณ 50% ไม่ควรบริหารยาอย่างรวดเร็ว หรือให้แบบ Bolus อาจทำให้เกิดอันตรายได้เนื่องจากขนาดยาในเลือดมากผิดปกติ

## 2.ประเภทของยา (Category)<sup>1,3</sup>

ประเภทของยาทางการบำบัดรักษา: Antiviral Agent ;Nucleoside analogue CMV DNA polymerase inhibitor

ชื่อทางเคมีและสูตรโครงสร้าง: sodium;2-amino-9-(1,3-dihydroxypropan-2-yloxymethyl)purin-6-olate



รูปที่ 2 โครงสร้าง Ganciclovir sodium

สูตรทางเคมี:

Ganciclovir sodium:  $C_9H_{12}N_5NaO_4$

น้ำหนักมวลโมเลกุล:

Ganciclovir sodium: 277.21

## 3.ข้อบ่งใช้ (Indication)<sup>1</sup>

- Treatment of CMV retinitis in immunocompromised adult patients, including patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) รักษาจอตาอักเสบจากการติดเชื้อไซโตเมกาโลไวรัส ในผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่องรวมถึงผู้ป่วยโรคเอดส์
- Prevention of CMV disease in adult transplant recipients at risk for CMV disease ป้องกันการเกิดโรคติดเชื้อไซโตเมกาโลไวรัสในผู้ป่วยหลังได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ

## 4.แนวทางการรักษา (Guideline)<sup>4,5</sup>

ตามแนวทางการตรวจวินิจฉัยรักษาและป้องกันการติดเชื้อเอชไอวี ประเทศไทย ปี 2563 ในหัวข้อการป้องกันและรักษาโรคติดเชื้อฉวยโอกาสในผู้ที่ติดเชื้อเอชไอวี อย่างเช่น CMV retinitis ไม่แนะนำให้ใช้สำหรับการป้อง(Primary prophylaxis)ซึ่ง

แนะนำ Ganciclovir 5 มก./กก. ทุก 12 ชม. หยอดทางหลอดเลือดดำ นาน 2-3 สัปดาห์ หรือ Valganciclovir 900 มก. กินวันละ 2 ครั้ง นาน 2-3 สัปดาห์ เป็นตัวเลือกแรก แสดงดังตารางที่ 1 ส่วนการป้องกันการกลับเป็นซ้ำ(Secondary prophylaxis)จะใช้ Ganciclovir 5 มก./กก. หยอดทางหลอดเลือดดำวันละครั้งเป็นยาทางเลือก

ตารางที่ 1 ขนาดยาที่ใช้ในการป้องกัน การรักษาโรคติดเชื้อฉวยโอกาส และการป้องกันการกลับเป็นซ้ำในผู้ใหญ่

โรค	Primary prophylaxis		การรักษา	Secondary prophylaxis				
	แนะนำ	ทางเลือก	แนะนำ					
CMV	ไม่แนะนำให้ใช้	ไม่มี	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ganciclovir 5 มก./กก. ทุก 12 ชม. หยอดทางหลอดเลือดดำ นาน 2-3 สัปดาห์</li> <li>Valganciclovir 900 มก. กินวันละ 2 ครั้ง นาน 2-3 สัปดาห์</li> </ul>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>แนะนำ</th> <th>ทางเลือก</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Valganciclovir 900 มก. กินวันละ ครั้ง</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ganciclovir 5 มก./กก. ทางหลอดเลือดดำ วันละครั้ง</li> <li>Ganciclovir intravitreal 2 มก./ครั้ง โดยความถี่และระยะเวลาในการฉีดขึ้นกับความรุนแรงของรอยโรค</li> </ul> </td> </tr> </tbody> </table>	แนะนำ	ทางเลือก	Valganciclovir 900 มก. กินวันละ ครั้ง	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ganciclovir 5 มก./กก. ทางหลอดเลือดดำ วันละครั้ง</li> <li>Ganciclovir intravitreal 2 มก./ครั้ง โดยความถี่และระยะเวลาในการฉีดขึ้นกับความรุนแรงของรอยโรค</li> </ul>
แนะนำ	ทางเลือก							
Valganciclovir 900 มก. กินวันละ ครั้ง	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ganciclovir 5 มก./กก. ทางหลอดเลือดดำ วันละครั้ง</li> <li>Ganciclovir intravitreal 2 มก./ครั้ง โดยความถี่และระยะเวลาในการฉีดขึ้นกับความรุนแรงของรอยโรค</li> </ul>							

ส่วนการติดเชื้อ CMV (CMV infection) คือ การที่ผู้ป่วยได้รับเชื้อ CMV ผู้ป่วยจะมีอาการไข้โดยไม่ทราบสาเหตุ จำนวนเม็ดเลือดขาวต่ำ (Neutropenia) และ/หรือเกล็ดเลือดต่ำ (Thrombocytopenia) รวมถึงมีความผิดปกติของ การทำงานของเอนไซม์ตับ มีการตรวจพบ CMV antibodies ซึ่งจาก The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation 2018 เป็นแนวทางการจัดการโรคติดเชื้อไซโตเมกาโลไวรัสในผู้ป่วยที่ได้การปลูกถ่ายอวัยวะ แนะนำให้มีการป้องกันการติดเชื้อไซโตเมกาโลไวรัสด้วยการใช้ยา แนะนำยา Intravenous Ganciclovir (GCV)หรือ Valganciclovir(VGCV)

## 5. เภสัชพลศาสตร์ และเภสัชจลนศาสตร์ของยา (Pharmacodynamics and Pharmacokinetics)<sup>1</sup>

### เภสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamics)

Ganciclovir เป็นสารสังเคราะห์เลียนแบบของ 2'-deoxyguanosine ซึ่งเป็นสารที่ยับยั้ง DNA replication ของ CMV ในเซลล์ที่ติดเชื้อ CMV ยา Ganciclovir จะถูกเติมหมู่ฟอสเฟตในโครงสร้างได้เป็น ganciclovir monophosphate โดยโปรตีน kinase ของไวรัส และเติมหมู่ฟอสเฟตเพื่อให้ได้เป็น ganciclovir triphosphate ซึ่งจะถูกลดความเข้มข้นลงอย่างรวดเร็ว ภายในเซลล์ หลังจากการเคลื่อนของแกนไซโคลเวียออกมาสู่ภายนอกเซลล์ เนื่องจากการเติมหมู่ฟอสเฟตขึ้นอยู่กับเอนไซม์ kinase ของไวรัสเป็นหลัก ดังนั้นการเติมหมู่ฟอสเฟตของแกนไซโคลเวียจะเกิดขึ้นมากกว่าในเซลล์ที่ติดเชื้อไวรัส ฤทธิ์ยับยั้งไวรัสเกิดจากการยับยั้งการสังเคราะห์ดีเอ็นเอของไวรัสโดยยับยั้ง DNA polymerase โดย ganciclovir triphosphate

## เภสัชจลนศาสตร์ของยา (Pharmacokinetics)

ตารางที่ 3 แสดงข้อมูลเภสัชจลนศาสตร์ของยา

การดูดซึม (absorption)	หลังจากให้ยา ganciclovir 5 mg/kg ทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 1 ชั่วโมง total AUC อยู่ในช่วงระหว่าง $22.1 \pm 3.2$ และ $26.8 \pm 6.1 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ Cmax อยู่ในช่วงระหว่าง $8.27 \pm 1.02$ และ $9.0 \pm 1.4 \mu\text{g/mL}$
การกระจายตัว (distribution)	Vd $0.74 \pm 0.15 \text{ L/kg}$ Protein binding 1- 2%
การแปรสภาพ (metabolism)	ยาไม่ถูกเมตาบอลิซึมเป็นสารสำคัญ
การขับออก (excretion)	ถูกขับออกทางไตในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลงโดย Glomerular filtration และทางท่อไต ในผู้ป่วยที่ไตทำงานปกติ: urine ( $91.3 \pm 5.0\%$ unchanged drug) Systemic clearance $3.52 \pm 0.8 \text{ mL/min/kg}$ Renal clearance $3.20 \pm 0.8 \text{ mL/min/kg}$ Half-life $2.73 \pm 1.29$ ถึง $3.98 \pm 1.78$ ชั่วโมง

## 6. การเกิดอาการข้างเคียงของยา (Adverse reaction)<sup>6</sup>

ตารางที่ 4 แสดงอาการข้างเคียงจากยา Ganciclovir

The reactions are listed below by system organ class and absolute frequency. Frequencies are defined as:

very common: ( $\geq 1/10$ ); common: ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); uncommon: ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/1,0000$  to  $< 1/10000$ );

Med DRA system organ class	Very common	Common	Uncommon	Rare
Infections and infestations		Sepsis Cellulitis Urinary tract infection Candida infections		
Blood and lymphatic disorders	Neutropenia Anaemia	Thrombocytopenia Leucopenia	Bone marrow failure	Agranulocytosis Aplastic anaemia Granulocytopenia
Immune system disorders			Anaphylactic reaction	

Med DRA system organ class	Very common	Common	Uncommon	Rare
Metabolic and nutrition disorders		Decreased appetite Anorexia Weight decreased		
Psychiatric disorders		Depression Anxiety Confusional state Thinking abnormal	Agitation Psychotic disorder	Hallucinations
Nervous system disorders		Headache Insomnia Dysgeusia (taste disturbance) Hypoaesthesia Paraesthesia Neuropathy peripheral Convulsion Dizziness	Tremor	
Eye disorders		Macular oedema Retinal detachment Vitreous floaters Eye pain	Visual impairment Conjunctivitis	
Ear and labyrinth disorders		Ear pain	Deafness	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Dyspnoea	Cough		
Gastrointestinal disorders	Diarrhoea	Nausea Vomiting Abdominal pain Abdominal pain upper Constipation Flatulence Dysphagia Dyspepsia	Abdominal distention Mouth ulceration Pancreatitis	
Hepatobiliary disorders		Hepatic function abnormal (ALP ,AST increased)		

Med DRA system organ class	Very common	Common	Uncommon	Rare
Renal and urinary disorder		CrCl decreased Renal impairment SCr increased	Haematuria Renal failure	
Reproductive system and breast disorders			Male infertility	

## 7. อันตรกิริยา (Drug interaction)<sup>1</sup>

ตารางที่ 5 แสดงการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยากับยา (Drug-Drug interaction)

ยาหรือกลุ่มยา	ความเข้มข้นของยาที่เปลี่ยนแปลง	การจัดการ
didanosine	Didanosine เพิ่มขึ้น	ติดตามอาการอย่างใกล้ชิดเพื่อระวังพิษจากยา didanosine
zidovudine	Ganciclovir ลดลง Zidovudine เพิ่มขึ้น	ลดขนาดยาหรือหยุดใช้ยาเนื่องจากอาจเกิด neutropenia หรือ anemia และติดตาม WBC count, Hb
Probenecid	Ganciclovir เพิ่มขึ้น	ลดขนาดยา Ganciclovir และติดตามอาการที่อาจเกิดจากพิษ Ganciclovir
Imipenem-cilastatin	unknown	ไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกัน เนื่องจากมีรายงานการเกิด generalized seizures จากผู้ที่ใช้ Ganciclovir ร่วมกับ Imipenem-cilastatin
Cyclosporine or amphotericin B	unknown	ติดตามค่าการทำงานของไตเมื่อใช้ยาาร่วมกัน เนื่องจากเกิด Cr เพิ่มสูงขึ้น
Dapsone, pentamidine, flucytosine, vincristine, vinblastine, adriamycin, amphotericin B, trimethoprim/sulfamethoxazole combinations or other nucleoside analogues	unknown	ควรพิจารณาการใช้ยาาร่วมกันในกรณีได้รับประโยชน์มากกว่าโทษเนื่องจากการได้รับยาาร่วมกันทำให้เกิดพิษมากขึ้น

## 8. ข้อควรระวัง (Precaution) และข้อห้ามใช้ (Contraindication)<sup>1</sup>

ตารางที่ 6 แสดงข้อควรระวังของยา

ข้อควรระวัง	คำแนะนำ
Condition	
Hematologic Toxicity	ไม่แนะนำในผู้ที่มี ANC < 500 cells/ $\mu$ L , Hb < 8 g/dL หรือ platelet count < 25,000 cells/ $\mu$ L ควรระมัดระวังในผู้ป่วยที่เป็น cytopenias อยู่เดิมและในผู้ป่วยที่รับยากดไขกระดูกหรือการฉายรังสี Neutropenia มักเกิดขึ้นในช่วงสัปดาห์แรกหรือสัปดาห์ที่สองของการรักษา แต่อาจเกิดขึ้นได้ทุกเมื่อ ในระหว่างการรักษา จำนวนเซลล์มักจะเริ่มฟื้นตัวภายใน 3 ถึง 7 วันหลังจากหยุดยา ควรตรวจCBC อย่างบ่อยครั้ง
Impairment of Renal Function	มีรายงานระดับ serum creatinine เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยสูงอายุและผู้ป่วยที่ปลูกถ่ายอวัยวะที่ได้รับยาที่ เป็นพิษต่อไตร่วมด้วย เช่น ยา cyclosporine และ amphotericin B
Impairment of Fertility	ข้อมูลจากของสัตว์ การฉีด GANCICLOVIR ในขนาดยาที่แนะนำสำหรับคน (RHD) อาจทำให้เกิดการ ยับยั้งการสร้างสเปิร์มในเพศชายชั่วคราวหรือถาวร และอาจทำให้เกิดการเจริญพันธุ์ในผู้หญิง
Fetal Toxicity	ข้อมูลจากของสัตว์ อาจเกิดภาวะเป็นพิษต่อทารกในครรภ์ได้เมื่อให้แก่สตรีมีครรภ์ ผู้หญิงวัยเจริญพันธุ์แนะนำให้ใช้การคุมกำเนิดอย่างมีประสิทธิภาพระหว่างการรักษาและอย่างน้อย 30 วันหลังการรักษา ผู้ชายควรได้รับการแนะนำให้ฝึกการคุมกำเนิดในช่วงการรักษาและอย่างน้อย 90 วันหลังการรักษา

### ข้อห้ามใช้ (Contraindication)

ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีอาการ hypersensitivity reaction ที่สำคัญทางคลินิก เช่น anaphylaxis ต่อยา ganciclovir, valganciclovir หรือ acyclovir



## เอกสารอ้างอิง

1. GANCICLOVIR INJECTION highlights of prescribing information. [Internet]. 2020 [cited 2021 Dec 21]. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/209347lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/209347lbl.pdf)
2. ข้อมูลยา/ผลิตภัณฑ์สมุนไพร: [Internet]. National Drug Information. 2021 [cited 21 Dec 2021]. Available from: [http://ndi.fda.moph.go.th/drug\\_detail/index/?ndrug=5&rctype=1C&rcno=6300015&lpvncd=10&lcntpcd=%E0%B8%99%E0%B8%A21&lcno=2900017&licensee\\_no=17/2529](http://ndi.fda.moph.go.th/drug_detail/index/?ndrug=5&rctype=1C&rcno=6300015&lpvncd=10&lcntpcd=%E0%B8%99%E0%B8%A21&lcno=2900017&licensee_no=17/2529)
3. PubChem. Ganciclovir [Internet]. Nih.gov. [cited 2021 Dec 21]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/135398740>
4. เกียรติ รักษาธรรม, กุลกัญญา โชคไพบุลย์กิจ, เพลินจันทร์ เซษฐโชติศักดิ์, สุวัฒน์ จรียาเลิศศักดิ์, ศศิโสภณ เกียรติบุรณกุล, วินัย รัตนสุวรรณ และคณะ. แนวทางการตรวจวินิจฉัย รักษาและป้องกันการติดเชื้อเอชไอวี ประเทศไทย ปี 2563/2564. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ:อักษรกราฟฟิคแอนด์ดีไซน์;2563.
5. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Huprikar S, Chou S, Danziger-Isakov L, et al. The third international consensus guidelines on the management of Cytomegalovirus in solid-organ transplantation. Transplantation [Internet]. 2018 [cited 2021 Dec 21];102(6):900–31. Available from: [https://journals.lww.com/transplantjournal/Fulltext/2018/06000/The\\_Third\\_International\\_Consensus\\_Guidelines\\_on.13.aspx](https://journals.lww.com/transplantjournal/Fulltext/2018/06000/The_Third_International_Consensus_Guidelines_on.13.aspx)
6. Cymevene IV, INN: ganciclovir [Internet]. Europa.eu. [cited 2021 Dec 21]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/cymevene-article-30-referral-annex-iii\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/cymevene-article-30-referral-annex-iii_en.pdf)