

解美達凍晶注射劑

Gemita Lyophilized for Injection

衛署藥輸字第 025681 號

本藥限由醫師使用

Gemita (Gemcitabine HCl) 是一種具有抗腫瘤作用之核苷酸類似物。Gemcitabine HCl 為 2'-deoxy-2',2'-difluorocytidine monohydrochloride (β 型異構物)。Gemcitabine HCl 的化學式為 C₈H₁₁F₂N₃O₄ · HCl，分子量 299.66。Gemcitabine HCl 為白色至灰白色固體，可溶於水，微溶於乙醇及極性有機溶劑。臨床上市所用之供靜脈注射的無菌包裝，每一小瓶中含有 200 毫克或 1 克之 Gemcitabine HCl (重量指迷達未含鹽類)、賦形劑：甘露醇 (200 毫克或 1 克) 及醋酸钠 (12.5 毫克或 62.5 毫克) 之無菌凍晶粉末。為調整酸鹼值，可能會添加鹽酸及/或氫氧化鈉。

【臨床藥理學】(依文獻記載)

Gemcitabine HCl 具細胞週期專一性，主要是殺死正在進行 DNA 合成 (S 期) 的細胞，同時經由 G1/S 交換期來阻斷細胞的進化。Gemcitabine 在細胞內經由 nucleoside kinases 代謝成具活性之 diphosphate (dFdCDP) 與 triphosphate (dFdCTP) nucleoside，Gemcitabine 對細胞的活性取決於此兩種活性代謝物抑制 DNA 合成的共同作用。首先，Gemcitabine diphosphate 抑制 ribonucleotide 還原酶，此酵素負責催化 DNA 合成所需之 deoxynucleoside triphosphates 之生成反應，此抑制作用使 deoxy nucleotides 的濃度降低，包括 dCTP。其次，Gemcitabine triphosphate 與 dCTP 競爭併入 DNA，細胞內 dCTP 濃度的降低 (經由 diphosphate 的作用) 強化了 Gemcitabine triphosphate 併入 DNA 的效果 (自我加強作用)；當 Gemcitabine nucleotide 併入 DNA 後，只能再容許一個 nucleotide 加入增長中的 DNA 螺旋。加上後，DNA 更進一步的合成也被抑制。DNA polymerase epsilon 無法修復 Gemcitabine nucleotide 及修復增長中的 DNA 螺旋 (masked chain termination)。在 CEMT 淋巴胚細胞中，Gemcitabine 引發 intercrossosomal DNA 的分段，此為造成細胞死亡的特徵之一。Gemcitabine 在體外實驗中顯示與 Cisplatin 的加成活性與劑量有關。Cisplatin 不影響 Gemcitabine triphosphate 的蓄積或 DNA 雙螺旋的斷裂。在體內實驗中，Gemcitabine 與 Cisplatin 併用可對抗人體異體移植的 LX-1 與 CALU-6 人類肺癌細胞，但對異體移植 NCI-H460 與 NCI-H520 的細胞幾無作用，Gemcitabine 在異體移植 Lewis 鼠肺的癌細胞中與 Cisplatin 有加成作用。在給 Cisplatin 前 4 小時給予 Gemcitabine 可產生最大之交互作用。

人體藥動力學

若接受放射線標定過藥物之單次劑量：1000 毫克/平方公尺/30 分鐘輸注的病人進行 Gemcitabine 的分佈研究。一週內 92-98% 的劑量被收回，幾乎全由尿液回收。其中 Gemcitabine (<10%) 與不具有活性之 uracil 代謝物 2 deoxy-2',2'-difluorouridine (dFdU) 佔了排出劑量之 99%，血漿中亦發現 dFdU 代謝物。Gemcitabine 與血漿蛋白的結合可忽略。Gemcitabine 的藥物動力學，以 353 名患者有不同時間的病患進行評估，其中三分之二為男性。由接受不同療程，每週給藥四次休息的給藥方案在短時間輸注 (<70 分鐘) 與長時間輸注 (70-285 分鐘) 病人的數據得到 Gemcitabine 的藥物動力學參數。總劑量在 500-3600 毫克/平方公尺之間。

Gemcitabine 的藥物動力學為線性、2-compartment 模式。合併分析單次劑量與多次劑量的族群動力學顯示，Gemcitabine 的分佈體積顯著受到輸注時間與性別的影響；廓清率受年齡與性別的影響。因為病人特性或是輸注時間不同導致之廓清率與分佈體積的差異，造成半衰期與血漿濃度的變化。表一顯示不同劑量、不同性別的典型病人在短時間輸注後，Gemcitabine 的血漿廓清率與半衰期。

年齡	清除率		半衰期	
	男性清除率 (公升/小時/平方公尺)	女性清除率 (公升/小時/平方公尺)	男性半衰期 ^a (分鐘)	女性半衰期 ^a (分鐘)
29	92.2	69.4	42	49
45	75.7	57.0	48	57
65	55.1	41.5	61	73
79	40.7	30.7	79	94

短時間輸注 (<70 分鐘) 之藥物半衰期

依據年齡與性別的差異，短時間輸注的半衰期為 32-94 分鐘，長時間輸注的半衰期為 245-638 分鐘，反應出較長的輸注時間會增加分佈體積。不論給予任何劑量，女性與老年病患因較低的廓清率而有較高的濃度。

分佈體積隨著輸注時間的延長而增加，當輸注時間短於 70 分鐘時，分佈體積為 50 升/平方公尺，顯示當輸注時間短時，Gemcitabine 尚未廣泛分佈至組織內；輸注時間長時，分佈體積增加至 370 升/平方公尺，反應出 Gemcitabine 在組織內慢慢地達到平衡狀態。輸注停止後 30 分鐘，dFdU (非活性代謝物) 可達到最高血中濃度，然後不再經過其他生物轉化作用，直接由尿液排出體外。每週給藥一次時代謝物不會蓄積在體內，但其排除決定於腎臟之清除率，因此當腎功能降低時，代謝物可能會蓄積在體內。顯著的腎臟或肝臟功能不全，對於 Gemcitabine 在體內分佈的影響未被評估過。活性代謝物 Gemcitabine triphosphate 可自周邊血液中單核球細胞萃取出來，其末期半衰期介於 1.7-19.4 小時之間。

藥物交互作用

非小細胞肺癌病患併用 Gemcitabine (第 1 天與第 8 天輸注 1250 mg/m²) 與 Cisplatin (第 1 天輸注 75 mg/m²)，Gemcitabine 清除率於第 1 天為 128 L/hr/m²，於第 8 天為 107 L/hr/m²。Cisplatin 於此試驗中之清除率為 3.94 L/hr/m²，半衰期為 134 小時 (參見【**注意事項**】藥物交互作用)。分析轉移性乳癌病患之試驗結果顯示，平均而言，Gemcitabine 僅些微或不影響 Paclitaxel 的藥物動力學 (清除率與半衰期)，Paclitaxel 僅些微或不影響 Gemcitabine 的藥物動力學。非小細胞肺癌病患之試驗結果顯示，與單一藥物治療比較，Gemcitabine 併用 Carboplatin 不影響 Gemcitabine 或 Carboplatin 之藥物動力學。然而，由於較寬的信賴區間與較少的病患人數，仍有可能發生病態間的差異。

【臨床研究】(依文獻記載)

一個隨機分配第三期臨床試驗研究 Gemcitabine 治療 356 位晚期 (advanced) 卵巢癌病患的療效，這些病患皆曾接受第一線含鉑藥物 (platinum-based) 治療，並於 6 個月後復發。病患隨機分配接受治療組或對照組治療。治療療程為：以 21 天為一週期，於第 1、8 天輸注 Gemcitabine 1000 mg/m²，第 1 天輸注 Gemcitabine 後，再輸注 Carboplatin 劑量 AUC4。對照治療為：以 21 天為一週期，於第 1 天輸注單一藥物 Carboplatin 劑量 AUC5。本試驗之主要試驗終點為疾病無進展存活期 (progression free survival, PFS)。表二為病患之基本資料。增加 Gemcitabine 於 Carboplatin 之治療組，顯著且有統計意義的改善疾病無進展存活期 (PFS) 及總體反應率，如表二及圖一。兩組皆有約 75% 病患於完成試驗後接受後續的化療。Carboplatin 治療組接受後續化療的 120 位病患中，僅 13 位在腫瘤惡化後接受 Gemcitabine 治療。兩組間的總體存活率無顯著差異。

表二、Gemcitabine 併用 Carboplatin 組與 Carboplatin 組治療卵巢癌

基本資料與臨床特性		Gemcitabine/ Carboplatin	Carboplatin
隨機病患數目		178	178
年齡中位數，年		59	58
範圍		36 至 78	21 至 81
治療前 ECOG 體能狀況 0-1 ^a		94%	95%
病情程度			
可評估 (Evaluable)		7.9%	2.8%
雙方皆可測量 (Dimensionally measurable)		91.6%	95.5%
Platinum 治療後至疾病惡化的期間 (PFI) ^b			
6-12 月		39.9%	39.9%
>12 月		59.0%	59.6%
第一線治療用藥			
Platinum-taxane 合併治療		70.2%	71.3%
Platinum-non-taxane 合併治療		28.7%	27.5%
Platinum 單一治療		1.1%	1.1%

^a 共 9 位病患 (Gemcitabine 併用 Carboplatin 組 5 位，Carboplatin 組 4 位) 未記錄治療前 ECOG 體能狀況 (ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group 美國東岸癌症臨床研究合作組織)。
^b 共 3 位病患 (Gemcitabine 併用 Carboplatin 組 2 位，Carboplatin 組 1 位)，其 PFI 小於 6 個月。

表三、Gemcitabine 併用 Carboplatin 組與 Carboplatin 組治療卵巢癌

療效分析結果		Gemcitabine/ Carboplatin (178 位)	Carboplatin (178 位)	
疾病無進展存活期				
中位數 (95% 信賴區間)，月		8.6 (8.0, 9.7)	5.8 (5.2, 7.1)	p=0.0038 ^d
危險比率 (95% 信賴區間)		0.72 (0.57, 0.90)		
總體存活率				
中位數 (95% 信賴區間)，月		18.0 (16.2, 20.3)	17.3 (15.2, 19.3)	p=0.8977 ^e
危險比率 (95% 信賴區間)		0.98 (0.78, 1.24)		
校正後危險比率 (95% 信賴區間)		0.86 (0.67, 1.10)		
臨床試驗醫師評估				
總體反應率 ^f		47.2%	30.9%	p=0.0016 ^g
CR		14.6%	6.2%	
PR+PRNM ^h		32.6%	24.7%	
獨立評估				
總體反應率 ^f		46.3%	35.6%	p=0.11 ^g
CR		9.1%	4.0%	
PR+PRNM		37.2%	31.7%	

^a 依病體能狀況，腫瘤位置，platinum 治療後至疾病惡化的期間校正。

^b Partial response non-measurable disease 部分反應且無法測量的疾病。

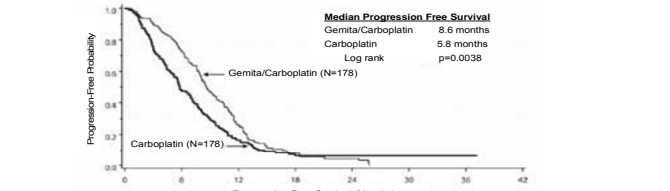
^c 獨立審核者不可依超音波或體檢結果評估疾病。

^d 未調整之指數系列法 (Log Rank)

^e 卡方分配法 (Chi Square)

^f 獨立評估之病患數 Gemcitabine/Carboplatin N=121, Carboplatin N=101

圖一、Kaplan-Meier 疾病無進展存活曲線。Gemcitabine 併用 Carboplatin 組與 Carboplatin 組治療卵巢癌 (N=356)



乙、乳癌

一個多中心、隨機選取第三期臨床試驗 (529 名病患) 的數據證實 Gemcitabine 併用 Paclitaxel 可作為曾接受 Anthracycline 輔助治療或術前化療的乳癌病患的治療用藥 (禁用 Anthracycline 的病人不在此限)。治療療程為：以 21 天為一週期，於第 1、8 天輸注 Gemcitabine 1250 mg/m²，第 1 天輸注 Gemcitabine 前，應先輸注 Paclitaxel 175 mg/m²。對照治療為：以 21 天為一週期，僅於第 1 天給予 Paclitaxel 175 mg/m²。表四及圖二顯示，Gemcitabine 併用 Paclitaxel 組，相較於 Paclitaxel 單獨治療組，對病體惡化前之時間、總體反應率、具有顯著統計意義的改善。另外，根據中間期存活時間分析，Gemcitabine 組亦有改善存活時間的趨勢。

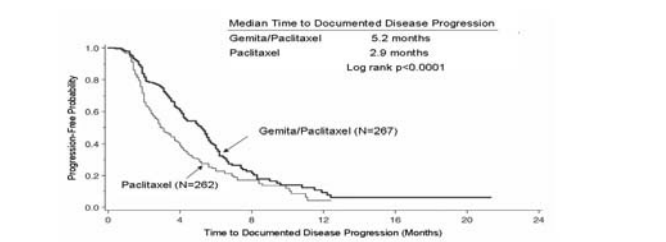
表四、Gemcitabine 併用 Paclitaxel 組與 Paclitaxel 組治療乳癌之比較

Gemcitabine/Paclitaxel		Paclitaxel	
病患數目	267	262	
年齡中位數，年	53	52	
範圍	26 至 83	26 至 75	
轉移性病患	97.0%	96.9%	
治療前 KPS 指數 ≥90	70.4%	74.4%	
腫瘤癒癒			
1-2	56.6%	58.8%	
≥3	43.4%	41.2%	
內臟性腫瘤	73.4%	72.9%	
副效 Anthracene 治療前癒癒	96.6%	95.8%	
中位數 (95% 信賴區間)，月	5.2 (4.2, 5.6)	2.9 (2.6, 3.7)	p<0.0001
危險比率 (95% 信賴區間)	0.650 (0.524, 0.805)		p<0.0001
總體反應率 ^a (95% 信賴區間)	40.8% (4.9, 46.7)	22.1% (17.1, 27.2)	p<0.0001

^a Karofsky Performance Status。

^b 這些結果乃根據試驗前訂定之規則計算，顯示研究人員與獨立審核委員 (Independent Review Committee) 對試驗結果之評估一致。

圖二、Kaplan-Meier 存活曲線。Gemcitabine 併用 Paclitaxel 組與 Paclitaxel 組治療乳癌 (N=529)



丙、非小細胞肺癌 (NSCLC)

兩個隨機選取的臨床試驗 (657 名病患) 數據，證實 Gemcitabine 併用 Cisplatin 可作為局部晚期或有轉移之非小細胞肺癌之第一線用藥。

Gemcitabine 併用 Cisplatin 與單獨使用 Cisplatin 的比較

此試驗在歐洲、美國與加拿大進行，共有 522 名患有無法以手術治療之第 IIIa、IIIb 或 IV 期非小細胞肺癌且以前未曾接受過化學治療之病患參與。以 28 天為一週期，每週期的第 1、8、15 天給予 Gemcitabine 1000 mg/m²，每週期的第 1 天給予 Cisplatin 100 mg/m²。單一藥物 Cisplatin 組則在每一以 28 天為一週期的第 1 天給予 Cisplatin 100 mg/m²。主要研究目的為存活時間。Gemcitabine 併用 Cisplatin 組為 37%。

圖三為 Kaplan-Meier 存活曲線。Gemcitabine 併用 Cisplatin 組的中位存活期為 9.0 個月，相較於 Cisplatin 單一藥物的 7.6 個月 (Logrank p=0.008, two-sided)。比較到病體惡化前之時間長短的中位時間，Gemcitabine 併用 Cisplatin 組為 5.2 個月，Cisplatin 單一藥物組為 3.7 個月 (Logrank p=0.009, two-sided)。Gemcitabine 併用 Cisplatin 組的客觀反應率為 26%，Cisplatin 單一藥物組為 10% (Fisher's Exact p<0.0001, two-sided)。兩組的反應持續時間並無差異。

Gemcitabine 加 Cisplatin 與 Etoposide 加 Cisplatin 的比較
第二個多中心，隨機選取，以 135 名患有第 IIIb 或第 IV 期之非小細胞肺癌病人進行的試驗。每 21 天為一週期，在每週期的第 1、8 天給予 Gemcitabine 1250 mg/m²，第 1 天給予 Cisplatin 100 mg/m²；或是每一以 21 天為一週期中的第 1、2、3 天靜脈給予 Etoposide 100 mg/m²，第 1 天給予 Cisplatin 100 mg/m² (見表五)。兩組中間存時間之長短無顯著差異 (Logrank P=0.18, two-sided)。Gemcitabine 加 Cisplatin 組的中位存活期為 8.7 個月，Etoposide 加 Cisplatin 組的中位存活期為 7.0 個月。比較到病體惡化前之時間長短，Gemcitabine 加 Cisplatin 組為 5.0 個月，Etoposide 加 Cisplatin 組為 4.1 個月 (Logrank P=0.015, two-sided)。Gemcitabine 加 Cisplatin 組的客觀反應率為 33%，Etoposide 加 Cisplatin 組為 14% (Fisher's Exact P=0.01, two-sided)。

生活品質 (QoL)

生活品質為上述兩個隨機選取試驗的共同次要研究目標。在第一個試驗中，使用 FACT-L 測量生活品質，評估身體、社交、情感與功能性的健全及肺癆之症狀。在第二個試驗中，使用 EORTC QLQ-C30 與 LC13 測量生活品質，評估身體與心理的功能，以及與肺癆及其治療相關的症狀。在這兩個試驗當中，生活品質於試驗組與對照組之間，無顯著之差異。

表五、Gemcitabine 加 Cisplatin 於非小細胞肺癌之隨機選擇性試驗

試驗	以 28 天為一週期 ^a		以 21 天為一週期 ^b			
	Gemcitabine/ Cisplatin	Cisplatin	Gemcitabine/ Cisplatin	Etoposide		
病患數目	260	262	69	66		
男性	182	186	64	61		
女性	78	76	5	5		
年齡中位數，歲	62	63	58	60		
範圍	36-88	35-79	33-76	35-75		
第 IIIa 期	7%	7%	N/A ^c	N/A ^c		
第 IIIb 期	26%	23%	48%	52%		
第 IV 期	67%	70%	52%	49%		
治療前 KPS 指數 ≥90	41%	44%	45%	52%		
治療前 KPS 指數 ≥100	57%	55%	55%	49%		
存活期						
中位數，月	9.0	7.6	p=0.008	8.7	7.0	p=0.18
(95% 信賴區間)	8.2, 11.0	6.6, 8.8		7.8, 10.1	6.0, 9.7	
到病體惡化前之時間						
中位數，月	5.2	3.7	p=0.009	5.0	4.1	p=0.015
(95% 信賴區間)	4.2, 5.7	3.0, 4.3		4.2, 6.4	2.4, 4.5	
客觀反應率 ^d	26%	10%	P<0.0001 ^e	33%	33%	P=0.01 ^e

^a 28 天為一週期—Gemcitabine 併用 Cisplatin 組：Gemcitabine 1000 mg/m² 每 28 天之第 1、8、15 天給予，Cisplatin 100 mg/m² 第 1 天給予；Cisplatin 單一藥物組：Cisplatin 100 mg/m² 每 28 天之第 1 天給予。

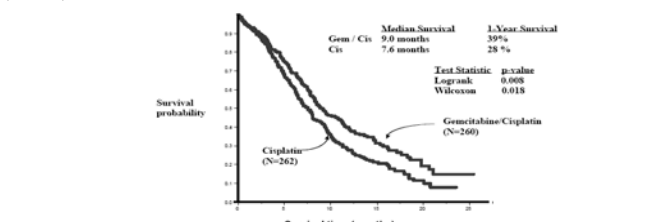
^b 21 天為一週期—Gemcitabine 併用 Cisplatin 組：Gemcitabine 1250 mg/m² 每 21 天之第 1、8 天給予，Cisplatin 100 mg/m² 第 1 天給予；Etoposide 併用 Cisplatin 組：Cisplatin 100 mg/m² 每 21 天之第 1 天給予，Etoposide 100 mg/m² 每 21 天之第 1、2、3 天給予。

^c Not applicable.

^d Karofsky Performance Status。

^e 腫瘤反應率的 p 值使用 binominal proportions 之 2-sided Fisher's exact test 分析差異，其他 p 值使用 the Logrank test 分析到某事件發生之總時間差異。

圖三、Kaplan-Meier 存活曲線。Gemcitabine 併用 Cisplatin 組與 Cisplatin 組治療 NSCLC (N=522)



丁、胰臟癌

兩個臨床試驗的數據評估了 Gemcitabine 用於局部晚期或轉移性胰臟癌病患之效果。第一個試驗比較 Gemcitabine 與 5-FU 用於未曾接受過化學治療之病患的療效。第二個試驗研究 Gemcitabine 用於曾接受過 5-FU 或含 5-FU 之療法治療之胰臟癌病患的療效。兩個試驗中，在第一個治療週期時給予 Gemcitabine 1000 mg/m²，作 30 分鐘的靜脈輸注，每週一次，最多 7 週 (或直到毒性大致需要暫停用藥一次)，接著休息一週。後續給藥週期為每週給藥一次，連續 3 週，第 4 週休息。

這兩個試驗的主要有效性參數為「臨床效益反應」(Clinical Benefit Response)，此參數是依據止痛藥用量、疼痛強度、身體狀況 (Performance Status) 與體重的變化作為對臨床改善的一種評量。在這兩個試驗的設計階段，就已事先對這些變數的改善做好定義。若下列任一情況發生，則病患被視為有臨床效益反應：

- 病患之疼痛強度降低 (疼痛評估卡)，或止痛藥用量減少 ≥50%、或身體狀況 (Karofsky 狀況表) 的評分增加 ≥20 分，持續至少 4 週以上，且其他參數均無持續性惡化現象。持續性惡化現象定義為：在開始治療後的 12 週內，連續四周的疼痛強度增加、止痛藥用量上升、或身體狀況評分降低 20 分。

或

- 病患之前述三種參數均維持穩定，且體重有顯著且持續增加之情況 (持續 4 週以上體重增加 ≥7%)，且並非是體液蓄積造成之結果。

第一個多中心 (美國與加拿大的 17 個地區)、前瞻性、單盲設計、兩組、且為隨機選取的試驗。此試驗比較 Gemcitabine 與 5-FU 用於未曾接受過化學治療之局部晚期或轉移性胰臟癌病患的療效。5-FU 每週一次，600 mg/m²，靜脈輸注 30 分鐘。試驗結果請參見表六。相較於 5-FU 組，Gemcitabine 組的病患在臨床效益反應、存活期、到病體惡化前之時間方面，有統計意義之改善。圖四為 Kaplan-Meier 存活曲線。兩組均無可確定之客觀腫瘤反應率。

表六、Gemcitabine 與 5-FU 用於胰臟癌之比較

Gemcitabine		5-FU	
病患數目	63	63	
男性	34	34	
女性	29	29	
年齡中位數	62 歲	61 歲	
範圍	37-79	36-77	
病程為第四期	71.4%	76.2%	
治療前之 KPS 指數 ≤70	69.8%	68.3%	
臨床效益反應率	22.2% (N=14)	4.8% (N=3)	p=0.004 ^a p=0.0009
存活期			
中位數	5.7 月	4.2 月	
6 個月之可能性 ^b	(N=30) 46%	(N=19) 29%	
9 個月之可能性 ^b	(N=14) 24%	(N=4) 5%	
一年之可能性 ^b	(N=9) 18%	(N=2) 2%	
範圍	0.2-18.6 月	0.4-15.1+ ^c 月	
中位數之 95% 信賴區間	4.7-6.9 月	3.1-5.1 月	
到病體惡化前之時間			
中位數	2.1 月	0.9 月	
範圍	0.1+ ^d -9.4 月	0.1-12.0+ ^d 月	
中位數之 95% 信賴區間	1.9-3.4 月	0.9-1.1 月	p=0.0013

^a Karofsky Performance Status

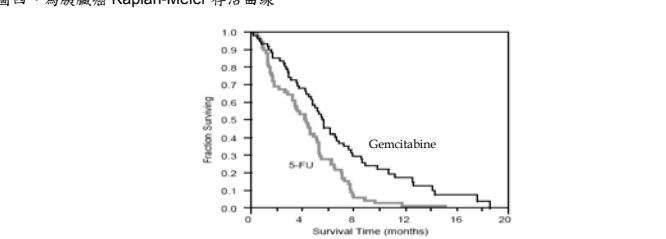
^b Kaplan-Meier 估計值

^c N=病患數目

^d 最後一次診病無惡化；仍存活

臨床效益反應率的 p 值使用 binominal proportions 之 2-sided test 分析差異，其他 p 值用 Logrank test 分析到某事件發生之總時間差異。

圖四、為胰臟癌 Kaplan-Meier 存活曲線



現，當每週的劑量 300 mg/m²，以 270 分鐘或更久的時間輸注時，臨床上會出現明顯的毒性：骨髓抑制作用。Gemcitabine 的半衰期受輸注時間長短影響 (參見【**臨床藥理學**】)，一週給藥多於一次，或輸注時間超過 60 分鐘時，毒性隨之增加 (參見【**警語**】)。

戊、膀胱癌 (轉移性泌尿道移行上皮細胞癌 (TCC of the urothelium))

一個隨機選取、多中心的第三期臨床試驗 (405 名第四期轉移性泌尿道移行上皮細胞癌 (TCC of the urothelium) 病患) 與第二個第二期臨床試驗的數據，證實 Gemcitabine 併用 Cisplatin 可作為第四期 (局部晚期或轉移) 轉移性泌尿道移行上皮細胞癌 (TCC of the urothelium) 之第一線用藥。

第三期臨床選取臨床試驗的主要目的，為比較第四期 (局部晚期或轉移) 轉移性泌尿道移行上皮細胞癌 (TCC of the urothelium) 病人之存活期。病人分別以 Gemcitabine 併用 Cisplatin 組治療，或以併用 Methotrexate、Vinblastine、Doxorubicin、Cisplatin (MVAC) 組治療。病人未曾接受過全身性化學治療。

病人隨機以下列注射療程之一治療：

- 以 28 天為一週期，每週期的第 1、8、15 天給予 Gemcitabine 1000 mg/m²，每週期的第 2 天給予 Cisplatin 70 mg/m²。
- 以 28 天為一週期，每週期的第 1、15、22 天給予 Methotrexate 30 mg/m²，每週期的第 2、15、22 天給予 Vinblastin 3 mg/m²，每週期的第 2 天給予 Doxorubicin 30 mg/m² 及 Cisplatin 70 mg/m²

時建議劑量的1/600），對胎兒具毒性，會造成畸胎（肺動脈融合與沒有膽囊）。其胚胎毒性的特徵為：能存活的胎兒減少、每胎的胎數目減少、發育遲緩等。Gemcitabine 未曾在孕婦做過研究。若病人在懷孕期間使用 Gemcitabine，或用藥期間懷孕，應告知病患對胎兒可能造成的危險。

【注意事項】

一般
接受 Gemcitabine 治療的病患，應由有使用化學治療藥物經驗之醫師密切監測。大多數不良反應均為可逆的，且無須停藥，雖然劑量可能需要暫停或減量。女性，尤其是老年女性，較不會繼續一個治療週期(參見【**警語**】)。

實驗室檢查

使用 Gemcitabine 之病患，應於每次化驗前作全血檢查（CBC），包括白血球分類與血小板的數目。若發現骨髓抑制之現象，應考慮暫停或減量給藥（參見【**劑量與給藥方式**】）。開始治療前應評估肝、腎功能，以後來定期檢查。

致癌性、基因突變性與對生育力的傷害

Gemcitabine 尚未以長期的動物實驗評估其致癌性。Gemcitabine 在一小鼠淋巴瘤的體外定量分析(L5178Y)中，誘發前向突變。在一小鼠微細胞體的體內定量分析中，具基因斷定性。用 Ames、體內的 sister chromatid exchange、及體外 chromosomal aberration 定量分析法試驗時，Gemcitabine 呈陰性反應；此外，體外試驗也不會造成非預期之 DNA 合成。公鼠腹腔注射 0.5 mg/kg/day 的劑量時（約為人類以 mg/m² 為劑量單位時建議劑量的 1/700），對生殖能力之影響為：精子生成作用中度至重度的降低、生育力降低、著床率降低。母鼠的生育力不受影響，但當靜脈給予 1.5 mg/kg/day 的劑量時（約為人類以 mg/m² 為劑量單位時建議劑量的 1/200），出現對母鼠之毒性，給予 0.25 mg/kg/day 的劑量時（約為人類以 mg/m² 為劑量單位時建議劑量的 1/1300），出現胎兒毒性或胚胎之死亡。

懷孕

懷孕分級 D。參見【**警語**】。

授乳

尚未得知 Gemcitabine 及其代謝物是否會被分泌至人乳汁。因為許多藥物會被分泌至乳汁中，加上 Gemcitabine 可能會對授乳嬰兒造成嚴重不良反應，母親應被告知，並根據藥物對母親的重要性與對嬰兒的可能危險性，決定應停止授乳或是停止用藥。

老年病患

年齡會影響 Gemcitabine 之清除率（參見【**臨床藥理學**】）。然而並無證據顯示 65 歲以上之病患需要特別調整劑量（亦即異於【**劑量與給藥方式**】部份所給的建議）。根據以上單一藥物治療的 979 名病患的安全性資料庫資料，65 歲以下及以上之病患其不良反應發生率相近。第 3/4 級的血小板過低症較常見於老年病患。

性別
性別會影響 Gemcitabine 之清除率（參見【**臨床藥理學**】）。然而在單一藥物治療的安全性資料庫中（979 名病患），並無證據顯示女性需要特別調整劑量（亦即異於【**劑量與給藥方式**】部份所給的建議）。大致上使用 Gemcitabine 單一藥物進行的試驗中，男女不良反應的發生率相近，但女性，尤其是老年女性，較不會繼續下一個治療週期，也較易發生第 3/4 級中性白血球過低及血小板過低的情況。

兒童病患

Gemcitabine 對兒童病患的療效尚未確立。以第一期臨床試驗評估 Gemcitabine 治療類固醇性白血病兒童病患之療效。該試驗決定 Gemcitabine 對於急性病患之最大耐受劑量為 10 mg/m²/min。注射 360 分鐘，一週一次，連續三週，接著休息一週。又以第二期臨床試驗評估 Gemcitabine 治療復發性急性淋巴細胞白血病 (22 位病患) 及急性骨髓性白血病 (10 位病患) 之療效。本試驗之授予劑量為 10 mg/m²/min，注射 360 分鐘，一週一次，連續三週，接著休息一週。毒性報告包括骨髓抑制、發熱性嗜中性白血球減少症、血清 transaminase 上升、噁心、皮膚起疹/脫屑，這些毒性報告相似於成人發生的毒性報告。於第二期臨床試驗中未發現有意義的臨床效用。

腎功能或肝功能不全之病患

曾有腎臟或肝功能不全之病患使用 Gemcitabine 時應謹慎，因為尚無足夠臨床試驗資料可對這些病患提供清楚的建議劑量。同時患有肝臟轉移腫瘤的病患，或曾有肝炎、酒精中毒、肝硬化等病症的病患接受 Gemcitabine 治療後，可能使原本肝功能不全的情形惡化。

藥物交互作用

Gemcitabine 未曾進行過藥物交互作用之研究。Gemcitabine 併用 Cisplatin 併用的藥物學資料，參見【**臨床藥理學**】藥物交互作用。

放射線治療

已有報導關於放射線治療併用 Gemcitabine 或不併用 Gemcitabine 之組織傷害發生情形，此為輻射增敏治療(二藥引起之毒性)。在放射線治療後 7 天前或 7 天後接受 Gemcitabine 治療會增加毒性，除非有放射線回憶反應。資料建議病患可於放射線急性反應得到緩解後使用放射線治療至少一週後開始接受 Gemcitabine 治療。合併使用(二者之治療時間間隔≤7 天)-臨床前及臨床試驗皆顯示 Gemcitabine 具放射增敏作用 (radiosensitizing activity)。此綜合治療所引起的毒性與下列許多不同因子有關，包括 Gemcitabine 劑量、授予 Gemcitabine 的頻率、放射線劑量、放射線治療計畫技術、目標組織及其大小。一個單子試驗，研究非小細胞肺癌病患接受胸腔放射線治療且併用 Gemcitabine 治療，Gemcitabine 授予劑量為 1000 mg/m² 至多連續六週，病患發生嚴重的顯著毒性且可能危及生命的口腔黏膜炎，特別為食道炎及肺炎。這些情況特別發生於接受大範圍放射線治療之病患(中位治療範圍 4795 cm²)。已有一系列試驗發表並建議併用較低劑量 Gemcitabine 與放射線治療，病患可有預期且較不嚴重之毒性反應。然而，對於所有腫瘤類別，尚未建立最適當的合併治療方式，亦即尚未確立如何在放射線治療劑量下併用 Gemcitabine，以達到安全的最適當治療方式。

【不良反應】

Gemcitabine，不論是單獨使用或是與其他抗癌藥物併用，已被廣泛的用於不同之惡性腫瘤。

單一藥物

使用 Gemcitabine 時，主要的限制劑量毒性為骨髓抑制作用，因為血液毒性需要調整劑量時，請參見【**劑量與給藥方式**】。

表九的數據來自於 979 名接受 Gemcitabine 單一藥物治療多種不同惡性腫瘤之病患，用法為每週給藥一次，每次輸注時間為 30 分鐘。Gemcitabine 的起始劑量為 800-1250 mg/m²。表中同時包括 5 個類腫瘤臨床試驗的資料。二組之間所有等級之不良反應與嚴重不良反應 (WHO 分級第 3 或 4 級) 的發生率相似。根據單一藥物治療的安全性資料庫中，大約 10%使用 Gemcitabine 之病患因不良反應而停藥；在類腫瘤之比較性試驗中，因不良反應而停藥之比例，在 Gemcitabine 組為 14.3%，5-FU 組則為 4.8%。

不論原因，表九列出所有依 WHO 分級之實驗室檢查項目。至少有 10%病人發生的非實驗室檢查事項，不論原因，列在表九或討論如下：輸注時外漏、過敏、心血管方面、及腎臟、肺臟以及感染大分類下的特定項目除外。表十列出在 Gemcitabine 與 5-FU 用於類腫瘤的比較性試驗中所出現與表九相同之所有不良反應，不論發生率多少。

血液方面
在類腫瘤的試驗中，骨髓抑制作用為使用 Gemcitabine 時主要限制劑量的毒性，但只有<1%的病患因貧血、白血球過低或血小板過低而停藥。19%的病患須輸注紅血球，敗血症的發生率低於 1%。任何原因引起之惡化之病患較輕微出血佔 16%，小於 1%的病患須輸注血小板。接受 Gemcitabine 治療期間，應密切監視病患骨髓受抑制之情況，並依據血液毒性程度調整劑量或停藥（參見【**劑量與給藥方式**】）。

胃腸道方面

噁心與嘔吐經常出現（69%），但通常為輕微至中等程度，只有<15%的病患發生嚴重之噁心與嘔吐症狀（WHO 分級第 3/4 級）。19%的病患有腹瀉的情況，11%的病患出現口臭。

肝臟方面
約 70%的病患使用 Gemcitabine 時出現一或兩種血清 transaminase 暫時性上升之現象，然而並無證據顯示長期使用 Gemcitabine 或總累積劑量較高時，會增加肝毒性。

腎臟方面
常見輕微之蛋白尿或血尿。在臨床試驗中，2429 名使用 Gemcitabine 之病患中有 6 名 (0.25%) 出現溶血性-尿毒症候群 (HUS) 的臨床症狀，其中 4 名於用藥期間發生，其餘 2 名則在給藥後立即發生。當病人出現貧血及微血管病變性溶血之症狀時，如膽紅素或 LDH 上升、網狀細胞增多、嚴重血小板過低、及/或腎衰竭(血清 creatinine 或 BUN 上升)，應考慮是否為 HUS，應立即停藥。即使停藥後，腎衰竭也可能無法恢復，因而可能需透析。

發燒
發燒的總發生率為 41%，相較於感染的 16%發生率，顯示 Gemcitabine 可能會引起沒有臨床感染症狀的發燒。發燒常伴隨其他類感冒症候群的症狀，通常輕微且可控制。

皮膚起疹

30%的病患有此現象。疹子多出現在軀幹與四肢，情況輕微或中等，表徵為斑狀或細顆粒狀之搔癢性斑丘疹。13%的病患有搔癢感。

肺功能方面

在臨床試驗中，曾有與原有疾病無關，但與 Gemcitabine 治療有關的呼吸困難報告。呼吸困難偶爾伴隨支氣管痙攣。接受 Gemcitabine 治療曾有肺毒性報告(參見**上市後經驗-肺臟**)。這些不良反應的發生原因未明。若發生這些不良反應，應停用 Gemcitabine。早期使用支持療法可能有助於改善這些情況。

水腫

水腫（13%）、週邊水腫（20%）、與全身性水腫 (<1%) 均曾發生，小於 1%的病患因水腫而停藥。

類感冒症候群

19%之病患出現類感冒症候群常見症狀包括有：發燒、無力、食慾不振、頭痛、咳嗽、發冷、肌肉疼痛等。發燒與無力常單獨發生。失眠、鼻炎、並汗與不舒服則不常發生。少於 1%的病患因類感冒症候群而停藥。

感染

16%的病患出現感染情況，敗血症極少發生 (<1%)。

脫髮
15%的病患出現掉髮情況，症狀通常輕微。

神經毒性

輕微感覺異常的發生率為 10%，嚴重感覺異常的發生率<1%。

輸注時外漏

4%的病患發生與注射部位相關之不良反應，無注射部位壞死的報告。Gemcitabine 並非發泡劑。

過敏反應

少於 2%的病患發生支氣管痙攣的現象，類過敏反應極少發生。對 Gemcitabine 過敏之病患不應使用此藥（參見【**使用禁忌**】）。

心血管方面

2%的病患因心血管方面之不良反應而停藥，如心肌梗塞、腦血管病變、心律不整及高血壓。這些病患多數均有心血管疾病之病史。(參見**上市後經驗-心血管方面**)

	表九、接受 Gemcitabine 單一藥物之病患出現依 WHO 分級之不良反應					
	WHO 之分級 (發生率%)					
	所有等級	所有病患第 3 級	第 4 級	類腫瘤病患 ^a 所有等級	第 3 級	第 4 級
實驗室檢查 ^u						
血液方面						
貧血	68	7	1	73	8	2
白血球過低	62	9	<1	64	8	1
嗜中性白血球過低	23	19	6	31	17	7
血小板過低	64	4	1	66	7	<1
肝臟方面						
ALT	68	8	2	72	10	1
AST	67	6	2	78	12	5
Alkaline Phosphatase	55	7	<1	77	16	4
膽紅素	13	2	2	26	6	2
腎臟方面						
蛋白尿	45	<1	0	32	<1	0
血尿	35	<1	0	23	0	0
BUN	16	0	0	15	0	0
Creatinine	8	<1	0	6	0	0
非實驗室檢查 ^u						
噁心/嘔吐	69	13	1	71	10	2
疼痛	48	9	<1	42	6	<1
發燒	41	2	0	38	2	0
皮膚起疹	30	<1	0	28	<1	0
皮膚起疹	40	<1	0	38	<1	0
呼吸困難	23	3	<1	10	0	<1
便秘	23	3	<1	31	3	<1
腹瀉	19	1	0	30	3	0
出血	17	<1	<1	4	2	<1
感染	16	1	<1	16	2	0
掉髮	11	<1	0	16	<1	0
口臭	11	<1	<1	11	2	<1
嗜睡	10	<1	0	10	<1	0
感覺異常	10	<1	0	10	<1	0
分級按照世界衛生組織 (WHO) 之規定。 ^a N=699-974；所有實驗室或非實驗室檢查數據之病患。 ^b N=161-241；所有實驗室或非實驗室檢查數據之類腫瘤病患。 ^c N=979。 ^d 不論引起的原因。 ^e 表中包括所有病人發生率≥10%之非實驗室檢驗數據。約 60%之病患，其非實驗室檢驗數據是經評估可能與藥物有關後才予以分級。						
	表十、在 Gemcitabine 與 5-FU 用於類腫瘤之比較試驗中出現依 WHO 分級之不良反應					
	WHO 之分級 (發生率%)					
	Gemcitabine ^u			5-FU 組 ^u		
	所有等級	第 3 級	第 4 級	所有等級	第 3 級	第 4 級
實驗室檢查 ^u						
血液方面						
貧血	68	7	1	73	8	2
白血球過低	62	9	<1	64	8	1
嗜中性白血球過低	23	19	6	31	17	7
血小板過低	64	4	1	66	7	<1
肝臟方面						
ALT	68	8	2	72	10	1
AST	67	6	2	78	12	5
Alkaline Phosphatase	55	7	<1	77	16	4
膽紅素	13	2	2	26	6	2
腎臟方面						
蛋白尿	45	<1	0	32	<1	0
血尿	35	<1	0	23	0	0
BUN	16	0	0	15	0	0
Creatinine	8	<1	0	6	0	0
非實驗室檢查 ^u						
噁心/嘔吐	69	13	1	71	10	2
疼痛	48	9	<1	42	6	<1
發燒	41	2	0	38	2	0
皮膚起疹	30	<1	0	28	<1	0
皮膚起疹	40	<1	0	38	<1	0
呼吸困難	23	3	<1	10	0	<1
便秘	23	3	<1	31	3	<1
腹瀉	19	1	0	30	3	0
出血	17	<1	<1	4	2	<1
感染	16	1	<1	16	2	0
掉髮	11	<1	0	16	<1	0
口臭	11	<1	<1	11	2	<1
嗜睡	10	<1	0	10	<1	0
感覺異常	10	<1	0	10	<1	0
分級按照世界衛生組織 (WHO) 之規定。 ^a N=699-974；所有實驗室或非實驗室檢查數據之病患。 ^b N=161-241；所有實驗室或非實驗室檢查數據之類腫瘤病患。 ^c N=979。 ^d 不論引起的原因。 ^e 表中包括所有病人發生率≥10%之非實驗室檢驗數據。約 60%之病患，其非實驗室檢驗數據是經評估可能與藥物有關後才予以分級。						
	表十、在 Gemcitabine 與 5-FU 用於類腫瘤之比較試驗中出現依 WHO 分級之不良反應					
	WHO 之分級 (發生率%)					
	Gemcitabine ^u			5-FU 組 ^u		
	所有等級	第 3 級	第 4 級	所有等級	第 3 級	第 4 級
實驗室檢查 ^u						
血液方面						
貧血	68	7	1	73	8	2
白血球過低	62	9	<1	64	8	1
嗜中性白血球過低	23	19	6	31	17	7
血小板過低	64	4	1	66	7	<1
肝臟方面						
ALT	68	8	2	72	10	1
AST	67	6	2	78	12	5
Alkaline Phosphatase	55	7	<1	77	16	4
膽紅素	13	2	2	26	6	2
腎臟方面						
蛋白尿	45	<1	0	32	<1	0
血尿	35	<1	0	23	0	0
BUN	16	0	0	15	0	0
Creatinine	8	<1	0	6	0	0
非實驗室檢查 ^u						
噁心/嘔吐	69	13	1	71	10	2
疼痛	48	9	<1	42	6	<1
發燒	41	2	0	38	2	0
皮膚起疹	30	<1	0	28	<1	0
皮膚起疹	40	<1	0	38	<1	0
呼吸困難	23	3	<1	10	0	<1
便秘	23	3	<1	31	3	<1
腹瀉	19	1	0	30	3	0
出血	17	<1	<1	4	2	<1
感染	16	1	<1	16	2	0
掉髮	11	<1	0	16	<1	0
口臭	11	<1	<1	11	2	<1
嗜睡	10	<1	0	10	<1	0
感覺異常	10	<1	0	10	<1	0
分級按照世界衛生組織 (WHO) 之規定。 ^a N=699-974；所有實驗室或非實驗室檢查數據之病患。 ^b N=161-241；所有實驗室或非實驗室檢查數據之類腫瘤病患。 ^c N=979。 ^d 不論引起的原因。 ^e 表中包括所有病人發生率≥10%之非實驗室檢驗數據。約 60%之病患，其非實驗室檢驗數據是經評估可能與藥物有關後才予以分級。						

	實驗室檢查 ^u					
	血液方面					
貧血	65	7	3	45	0	0
白血球過低	71	10	0	15	2	0
嗜中性白血球過低	62	19	7	18	2	3
血小板過低	47	10	0	15	2	0
肝臟方面						
ALT	72	8	2	38	0	0
AST	72	10	2	52	2	0
Alkaline Phosphatase	71	16	0	64	10	3
膽紅素	16	2	2	25	6	3
腎臟方面						
蛋白尿	13	0	0	2	0	0
血尿	10	0				

上市後經驗
下列不良反應經確認發生於 Gemcitabine 核准上市後，這些不良反應發生於 Gemcitabine 單獨使用後或 Gemcitabine 併用它種藥物使用後。列舉以下不良反應乃根據：不良反應之嚴重性、報導頻率、或可能與 Gemcitabine 有關。
心血管方面
充血性心臟衰竭與心肌梗塞極少發生。心律不整，即本質上為顯著的上室心心律不整，亦極少發生。
血管疾病
具臨床徵候之週邊血管炎及血管壞疽極少發生。
皮膚
沒有藥品滲出的情況下，蜂窩性組織炎與非嚴重性注射部位不良反應極少發生。嚴重皮膚反應，包括脫皮、水泡型皮膚斑疹，極少發生。
肝臟
有少數肝 功能指數上升，包括 AST(aspartate aminotransferase)、ALT(ananine aminotransferase)、GGT (gamma-glutamyl transferase)、alkaline phosphatase 及膽紅素濃度。嚴重肝毒性包括肝衰竭與死亡極少發生於單獨使用 Gemcitabine 或併用它種具潛在肝毒性藥物之病患。
肺臟
曾授予一次或多次 Gemcitabine 治療之各種惡性腫瘤病患，極少發生肺實質性毒性，包括間質性肺炎、肺纖維化、肺水腫及成人呼吸窘迫症候群 (adult respiratory distress syndrome；ARDS)。有些病患於最後一次授予 Gemcitabine 後二星期發生肺臟症狀。已停止治療，卻仍發生呼吸衰竭與死亡的案例極少。
腎臟
授予一次或多次 Gemcitabine 後，曾有溶血性尿毒症候群 (HUS) 和/或腎衰竭的報告。已停止治療，卻仍因腎衰竭導致死亡或需要透析的案例極少。大部分腎衰竭案例致死的原因為 HUS。
傳染、中毒、及程序性併發症
曾有放射線回憶反應的案例報告（參閱【 注意事項 】 放射線治療 ）。
【用藥過量】
目前尚無 Gemcitabine 過量使用時之解毒劑。在一個數名病患的 phase I 試驗，每2週給予30分鐘靜脈輸注高達 5700 mg/m ² 的單一劑量時，主要的毒性有：骨髓抑制、感覺異常及嚴重皮膚起疹。當病患有疑似用藥過量的情況時，應監測其血球數目，必要時應給予支持性治療。

【劑量與給藥方式】
Gemcitabine 僅供靜脈輸注。
成人
使用單一藥物
胰臟癌
Gemcitabine 的用法為：1000 mg/m ² 的劑量以 30 分鐘靜脈輸注，每週一次連續給至最多 7 週(或直到毒性大至需要减量或暫停用藥)，接著休息一週。後續給藥周期應為連續 3 週，每週給藥一次，第 4 週休息。
劑量調整
劑量之調整應依據病患產生之血液毒性的嚴重程度(參見【 警語 】)、女性與老年人之清除率較低，且女性較無法繼續後續之給藥週期(參見 臨床藥理學之人體藥動力學與【注意事項】)使用 Gemcitabine 之病患，每次給藥前應測量 CBC，包括白血球分類與血小板數目。若發現骨髓有受抑制之現象，應依據表十六調整劑量或暫停給藥。

表十六、調整劑量之準則		
顆粒性白血球之絕對值 (x10 ⁹ /升)	血小板數目 (x10 ⁹ /升)	全劑量之百分比 (%)
≥1000	且 ≥100,000	100
500-999	或 50,000-99,999	75
<500	或 <50,000	暫停給藥

腎功能與肝功能，包括轉胺酶與血清肌酸酐，應在開始治療前檢測，之後並應定期檢測。有顯著腎臟或肝臟功能不全之病患，使用 Gemcitabine 時應非常小心。因為尚無足夠