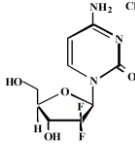


健仕注射液 38 毫克/毫升

Gemmis Injection 38 mg/ml

【概說】(依文獻記載)

Gemmis (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 monohydro- chloride (β 型異構物)。化學結構為：



Gemcitabine HCl 的化學式為 $C_9H_{11}F_2N_3O_4 \cdot HCl$ ，分子量為 299.66。Gemcitabine HCl 可溶於水，微溶於甲醇，幾不溶於乙醇及極性有機溶劑。

【成分】

每 mL 含 38 mg 之 Gemcitabine HCl，每小瓶 6.0 毫升或 30.0 毫升；每小瓶含有 Gemcitabine HCl 228 mg 或 1140 mg，即每小瓶含 Gemcitabine 200 mg 或 1000 mg。

【賦形劑】

Water for injection

【適應症】

非小細胞肺癌、胰臟癌、膀胱癌。Gemcitabine 與 paclitaxel 併用，可使用於曾經使用過 anthracycline 之局部復發且無法手術切除或轉移性之乳癌患者。用於曾經使用含鉑類藥物(PLATINUM-BASED)治療後復發且間隔至少 6 個月之卵巢癌，作為第二線治療。膽道癌。

非小細胞肺癌

Gemcitabine 併用 Cisplatin 是治療無法手術、局部晚期(第 IIIa 期或第 IIIb 期)或有轉移(第 IV 期)之非小細胞肺癌之第一線治療用藥。Gemcitabine 用於緩和治療局部晚期或轉移性非小細胞肺癌成人病人。

胰臟癌

Gemcitabine 是治療局部惡化性(無法手術治療之第 II 期或第 III 期)或有轉移(第 IV 期)之胰臟腺癌之第一線治療用藥，Gemcitabine 亦可用於曾接受過 5-FU 治療之病人。

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

Gemcitabine 併用 cisplatin 是治療第四期(局部晚期或轉移)轉移性泌尿道移行上皮細胞癌(TCC of the urothelium)之第一線治療用藥。

乳癌

Gemcitabine 與 paclitaxel 併用，可使用於曾經使用過 anthracycline 之局部復發且無法手術切除或轉移性之乳癌病人，除非 anthracycline 為臨床上使用禁忌。

卵巢癌

用於曾經使用含鉑類藥物(platinum-based)治療後復發且間隔至少 6 個月之卵巢癌，作為第二線治療。

膽道癌

Gemcitabine 可用於治療晚期或復發之膽道癌(含肝內膽管)，目前尚未有證據支持用於膽道癌之手術後輔助治療。

【劑量與給藥方式】(本藥限由醫師使用)

卵巢癌—

建議劑量及給藥方式

Gemcitabine 的建議劑量為 1000mg/m²，於 21 天週期的第 1、8 天靜脈輸注 Gemcitabine 30 分鐘。第一天輸注 Gemcitabine 後，再靜脈輸注 Carboplatin AUC 4。請參閱 Carboplatin 仿單以獲取其他資訊。

劑量調整—若發生骨髓抑制，應依據表一及表二調整 Gemcitabine 劑量(見【**警語及注意事項**】骨髓抑制)。非血液不良反應之建議處理方式請見【**劑量與給藥方式**】**非血液不良反應之劑量調整**。

表一 卵巢癌治療，依治療日期發生骨髓抑制，Gemcitabine 劑量調降基準

治療的日期	顆粒性白血球之絕對值 ($\times 10^6/L$)	血小板數目 ($\times 10^6/L$)	全劑量之百分比
第 1 天	≥ 1500	且 $\geq 100,000$	100%
	< 1500	或 $< 100,000$	延遲治療週期
第 8 天	≥ 1500	且 $\geq 100,000$	100%
	1000-1499	或 75,000-99,999	50%
	< 1000	或 $< 75,000$	暫停給藥

第 1 天	≥ 1500	且 $\geq 100,000$	100%
	< 1500	或 $< 100,000$	延遲治療週期
第 8 天	≥ 1500	且 $\geq 100,000$	100%
	1000-1499	或 75,000-99,999	50%
	< 1000	或 $< 75,000$	暫停給藥

表二 卵巢癌治療前一個週期若發生骨髓抑制，Gemcitabine 之劑量調整

發生時間	治療週期內發生骨髓抑制	劑量調整
第一次發生	<ul style="list-style-type: none"> 顆粒性白血球之絕對值 $< 500 \times 10^6/L$ 超過 5 天 顆粒性白血球之絕對值 $< 100 \times 10^6/L$ 超過 3 天 發熱性嗜中性白血球減少症 血小板數 $< 25,000 \times 10^6/L$ 因毒性導致療程延遲超過一週 	第 1、8 天的 Gemcitabine 劑量永久地降為 800 mg/m ²
再次發生	若起始劑量已調降，但上述毒性反應仍發生	Gemcitabine 劑量永久地降為 800mg/m ² ，僅於第 1 天輸注

乳癌—

建議劑量及給藥方式

Gemcitabine 的建議劑量為 1250 mg/m²，於 21 天週期的第 1、8 天靜脈輸注 Gemcitabine 30 分鐘，包含 paclitaxel。第一天輸注 Gemcitabine 前，應先輸注 paclitaxel 175 mg/m² 3 小時。

劑量調整—若發生骨髓抑制，應依據表三調整 Gemcitabine 劑量(見【**警語及注意事項**】骨髓抑制)。非血液不良反應之建議處理方式請見【**劑量與給藥方式**】**非血液不良反應之劑量調整**。

表三 乳癌治療，依治療日期發生骨髓抑制，Gemcitabine 劑量調降建議

治療的日期	顆粒性白血球之絕對值 ($\times 10^6/L$)	血小板數目 ($\times 10^6/L$)	全劑量之百分比
第 1 天	≥ 1500	且 $\geq 100,000$	100%
	< 1500	或 $< 100,000$	暫停給藥
第 8 天	≥ 1200	且 $\geq 75,000$	100%
	1000-1199	或 50,000-75,000	75%
	700-999	且 $\geq 50,000$	50%
	< 700	或 $< 50,000$	暫停給藥

非小細胞肺癌—

建議劑量及給藥方式

每 4 週為一週期的治療方式

Gemcitabine 的建議劑量為 1000 mg/m²，於第 1、8、15 天，靜脈輸注 30 分鐘給與 Gemcitabine 及 cisplatin 療程；第 1 天輸注完 Gemcitabine 後再靜脈給與 cisplatin 100 mg/m²。

每 3 週為一週期的治療方式

Gemcitabine 的建議劑量為 1250 mg/m²，於第 1、8 天靜脈輸注 30 分鐘給與 Gemcitabine 及 cisplatin 療程；第 1 天輸注完 Gemcitabine 之後再靜脈給與 cisplatin 100 mg/m²。

劑量調整—若發生骨髓抑制，可依據表四調整劑量(見【**警語及注意事項**】骨髓抑制)。非血液不良反應之建議處理方式請見【**劑量與給藥方式**】**非血液不良反應之劑量調整**。

胰臟癌—

建議劑量及給藥方式

Gemcitabine 的建議劑量為 1000 mg/m² 的劑量以 30 分鐘靜脈輸注，建議給藥方式為：

第 1 至 8 週：每週一次連續給藥 7 週，接著休息一週。

第 8 週以後：每週給藥一次，於 28 天週期的第 1、8、15 天給與 Gemcitabine。

劑量調整—若發生骨髓抑制，可依據表四調整劑量(見【**警語及注意事項**】骨髓抑制)。非血液不良反應之建議處理方式請見【**劑量與給藥方式**】**非血液不良反應之劑量調整**。

使用 Gemcitabine 之病人，每次給藥前應測量 CBC (complete blood count, 全血球數)，包括白血球分類與血小板數目。若發生骨髓抑制，應依據表四調整劑量或暫停給藥。

表四 治療胰臟癌和非小細胞肺癌發生骨髓抑制時，Gemcitabine 劑量之調整建議

顆粒性白血球之絕對值 ($\times 10^6/L$)	血小板數目 ($\times 10^6/L$)	全劑量之百分比
$\geq 1,000$	且 $\geq 100,000$	100%
500-999	或 50,000-99,999	75%
< 500	或 $< 50,000$	暫停給藥

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

建議劑量及給藥方式

以 28 天為一週期，每週期的第 1、8、15 天給與 Gemcitabine 1000 mg/m²，靜脈輸注 30 分鐘，每週期的第 1 天給與 cisplatin 70 mg/m²。定義此四週週期為 1 個治療療程。Cisplatin 的使用方法與水份補充，請參見其藥品仿單。

劑量調整—請參考非小細胞肺癌及胰臟癌之劑量調整。

膽道癌—

建議劑量及給藥方式

使用單一藥物

Gemcitabine 的建議劑量為 1000 mg/m²，以靜脈輸注 30 分鐘。以四週為一治療週期，每週給藥一次，連續給藥三週，接著休息一週，重複以上的方式(每四週為一週期)接受治療。應依據病人發生毒性反應之嚴重程度，於治療週期間或治療週期內降低劑量。

併用其他藥物

Gemcitabine 併用 cisplatin 時，以 21 天為一治療週期，以每週期的第 1、8 天靜脈輸注 cisplatin 25mg/m²，靜脈輸注 30 分鐘給予 Gemcitabine 1000mg/m²。重複以上的方式(每三週為一週期)接受治療。每次給予治療之前應依據病人發生毒性反應之嚴重程度，適當的降低劑量。

非血液不良反應之劑量調整—如果發生下面狀況請永久停用 Gemcitabine：

- 無法解釋的呼吸困難或其他嚴重肺部毒性的證據
- 嚴重肝臟毒性
- 溶血性尿毒症候群 (Hemolytic-uremic syndrome)
- 毛細血管滲漏症候群 (Capillary leak syndrome)
- 可逆性後腦病變症候群 (Posterior reversible encephalopathy syndrome)

發生其他嚴重(第 3 或 4 級)的非血液毒性時，應暫停給藥或降低 Gemcitabine 50% 的劑量直到症狀緩解。掉髮、噁心或嘔吐不需調整劑量。

調配與投與注意事項—調配 Gemcitabine 溶液時，應非常謹慎，建議戴手套處理。若此溶液接觸到皮膚或黏膜，立即用清水徹底清洗皮膚，或是以大量清水沖洗黏膜。在動物實驗中曾發生因經皮吸收導致的死亡。其他關於如何處置 Gemcitabine 的指引請參閱 OSHA 網站“OSHA Hazardous Drugs”的抗癌藥物的適當處理與棄置程序。

<http://www.osha.gov/SLTC/hazardousdrugs/index.html>

調配靜脈輸注液—Gemcitabine 的建議稀釋液為不含防腐劑之 0.9% 生理食鹽水注射液。6 ml 與 30 ml 注射液分別含 200 mg 及 1 gm 的 gemcitabine。給藥時將注射液用 0.9% 生理食鹽水注射液稀釋，最低濃度可低至 0.1 mg/ml。配置後之 Gemcitabine 為澄清、無色至淡麥桿色的溶液。給藥前應以眼睛檢視溶液，若有異物或是變色現象，應將其丟棄。依上述指示配製之 Gemcitabine 溶液在 30°C 以下可維持穩定 24 小時。配置後之 Gemcitabine 溶液不可冷藏，因為可能會形成結晶。與點滴瓶或聚氯乙烷(PVC)材質之輸液袋及輸液套無不相容之情況發生。

【禁忌症】(依文獻記載)

對 Gemcitabine 過敏的病人禁用本藥。

【警語及注意事項】(依文獻記載)

與給藥時程相關的毒性—評估 Gemcitabine 最大耐受劑量的試驗發現，輸注時間超過 60 分鐘，或一週給藥多於一次，會增加下列的發生率：臨床上有有意義的低血壓、嚴重的感冒樣症狀、骨髓抑制及無力。Gemcitabine 的半衰期會因輸注時間長短而有影響(參見【藥物動力學】)。

骨髓抑制—單獨使用 Gemcitabine 會抑制骨髓功能，臨床表現為白血球過低、血小板過低及貧血，發生機率會因為併用其他細胞毒性藥物而增加。臨床試驗中發現，單獨使用 Gemcitabine 的病人分別有 25%，8% 及 5% 發生第三、四級的白血球過低、貧血及血小板過低；使用 Gemcitabine 在併用其他藥物的病人分別有 48~71%，8~28% 及 5~55% 發生第三、四級的白血球過低、貧血及血小板過低。

肺臟毒性及呼吸衰竭—肺臟毒性包含間質性肺炎、肺臟纖維化、肺水腫及成人呼吸壓迫症候群(adult respiratory distress syndrome, ARDS)，都曾經被報導過。在某些案例中，即使停止 Gemcitabine 治療，這些呼吸事件仍可能導致致命性的呼吸衰竭。肺部症狀可能在最後一次使用 Gemcitabine 後兩週發生。當病人發生無法解釋的呼吸困難、伴隨或不伴隨支氣管痙攣或有其他肺毒性的證據時，應停用 Gemcitabine。(參見【不良反應】**臨床試驗經驗、上市後經驗**)

溶血性尿毒症候群(Hemolytic Uremic Syndrome, HUS)—經 Gemcitabine 治療的病人，可能發生 HUS，包含腎衰竭致死或需要透析。臨床試驗中，2429 名使用 Gemcitabine 之病人中有 6 名(0.25%)出現 HUS。大部分腎衰竭致死案例的原因為 HUS(參見【不良反應】**臨床試驗經驗、上市後經驗**)。應在開始 Gemcitabine 治療前及治療期間定期檢測腎功能。當病人出現微血管病變性溶血症狀之貧血、膽紅素或 LDH 上升、網狀細胞增多、嚴重血小板過低、或腎衰竭的症狀(血清 creatinine 或 BUN 上升)，應考慮是否為 HUS(參見【劑量與給藥方式】**非血液不良反應之劑量調整**及【特殊族群用藥】腎功能不全病人)。HUS 或嚴重腎臟受損的病人應永久停用 Gemcitabine。即使停藥後，腎衰竭也可能無法恢復。

肝臟毒性—藥物引起的肝臟毒性包括肝衰竭與死亡曾發生於單獨使用 Gemcitabine 或併用其他種具潛在肝臟毒性藥物之病人(參見【不良反應】**臨床試驗經驗、上市後經驗**)。同時患有肝臟轉移腫瘤，或曾有肝炎、酒精中毒、肝硬化等病史的病人接受 Gemcitabine 治療後，可能使原本肝功能不全的情形惡化(參見【特殊族群用藥】肝功能不全病人)。應在開始 Gemcitabine 治療前及治療期間定期檢測肝功能。發生嚴重肝臟損傷的病人應停藥。

胚胎毒性—依據藥品的作用機轉，孕婦施打 Gemcitabine 會對胎兒造成傷害。Gemcitabine 對於小白鼠及兔子有致畸胎性、胚胎毒性及胎兒毒性。若病人在懷孕期間使用 Gemcitabine，或用藥期間懷孕，應告知病人對胎兒可能造成之危險。(參見【特殊族群用藥】懷孕)

惡化放射性治療的毒性—Gemcitabine 不適合與放射線治療併用。

合併使用 (二者併用或二者之治療時間間隔 ≤ 7 天) —

一個試驗給與非小細胞肺癌病人接受胸腔放射線治療且併用 Gemcitabine 治療，Gemcitabine 投與劑量為 1000mg/m² 至多連續六週，病人發生可能危及生命的口腔黏膜炎，特別是食道炎及肺炎。

非合併使用 (二者之治療時間間隔 > 7 天) —

放射線治療七天前或七天後接受 Gemcitabine 治療，並未發現會增加毒性。曾有病人在接受放射線治療後給與 Gemcitabine 發生放射線回憶反應的報告。

毛細血管滲漏症候群(Capillary Leak Syndrome, CLS)—曾有病人單獨使用 Gemcitabine 或併用其他化學治療藥品發生 CLS 並造成嚴重後果的案例報告。治療期間若發生 CLS 應停用 Gemcitabine。

可逆性後腦病變症候群 (Posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)—曾有病人單獨使用 Gemcitabine 或併用其他化學治療藥品發生可逆性後腦病變症候群 (PRES)。PRES 可能以頭痛、痙攣、昏睡、高血壓、神智不清、失明及其他視覺及神經學混亂的方式表現。以核磁共振攝影 (magnetic resonance imaging, MRI) 確診 PRES，治療期間發生 PRES 應停用 Gemcitabine。

【不良反應】(依文獻記載)

下列嚴重不良反應在仿單的其他段落有更深入的探討

- 與給藥時程相關的毒性(參見【警語及注意事項】與給藥時程相關的毒性)
- 骨髓抑制(參見【警語及注意事項】骨髓抑制)
- 肺臟毒性及呼吸衰竭(參見【警語及注意事項】肺臟毒性及呼吸衰竭)
- 溶血性尿毒症候群(參見【警語及注意事項】溶血性尿毒症候群)
- 肝臟毒性(參見【警語及注意事項】肝臟毒性)
- 胚胎-胎兒毒性(參見【警語及注意事項】胚胎毒性，【特殊族群用藥】懷孕，【非臨床毒理學】致癌性、基因突變性與對生育力的傷害)
- 惡化放射性治療的毒性(參見【警語及注意事項】惡化放射性治療的毒性)
- 毛細血管滲漏症候群(參見【警語及注意事項】毛細血管滲漏症候群)
- 可逆性後腦病變症候群 (Posterior reversible encephalopathy syndrome)(參見【警語及注意事項】可逆性後腦病變症候群)

臨床試驗經驗

由於臨床試驗執行時會有廣泛的變異因素，一個臨床試驗中觀察到的不良反應發生率無法直接與其他臨床試驗中觀察到的不良反應發生率相比較，且可能也不會反應實際醫療使用時觀察到的發生率。

使用單一藥物—

下表的數據來自於 979 名接受 Gemcitabine 單一藥物治療多種不同惡性腫瘤之病人，用法為每週給藥一次，每次輸注時間為 30 分鐘，Gemcitabine 的給與劑量為 800-1250 mg/m²。單獨使用 Gemcitabine 最常見的不良反應(≥20%)有噁心/嘔吐、貧血、ALT 增加、AST 增加、嗜中性白血球減少症、Alkaline Phosphatase 增加、蛋白尿、發燒、血尿、皮膚起疹、血小板過低、呼吸困難及水腫。最常見第 3/4 級的不良反應(≥5%)有嗜中性白血球減少症、噁心/嘔吐、ALT 增加、Alkaline Phosphatase 增加、貧血、AST 增加及血小板過低。979 名病人中大約有 10% 因使用 Gemcitabine 發生不良反應而停藥。979 名病人中有 2% 因心血管方面之不良事件而停藥(如心肌梗塞、腦血管病變、心律不整及高血壓)，小於 1% 因貧血、血小板過低、肝臟功能異常、腎臟功能異常、噁心/嘔吐、發燒、皮膚起疹、呼吸困難、出血、感染、口腔炎、嗜睡、類感冒症候群及水腫而停藥。

表五列出 5 個臨床試驗中 979 位病人接受 Gemcitabine 單一藥物治療多種不同惡性腫瘤病人之不良反應發生率。表五包含至少有 10% 病人發生的所有臨床不良反應。下表列出臨床有意義的不良反應。

表五 接受 Gemcitabine 單一藥物之病人出現依病人發生率之不良反應^a：

	所有病人 ^b		
	所有等級	第 3 級	第 4 級
實驗室檢查^c			
血液方面			
貧血	68	7	1
嗜中性白血球減少症	63	19	6
血小板過低	24	4	1
肝臟方面			
ALT 增加	68	8	2
AST 增加	67	6	2
Alkaline Phosphatase 增加	55	7	2
高膽紅素血症	13	2	<1
腎臟方面			
蛋白尿	45	<1	0
血尿	35	<1	0
BUN 增加	16	0	0
Creatinine 增加	8	<1	0
非實驗室檢查^d			
噁心嘔吐	69	13	1
發燒	41	2	0
皮膚起疹	30	<1	0
呼吸困難	23	3	<1
腹瀉	19	1	0
出血	17	<1	<1
感染	16	1	<1
掉髮	15	<1	0
口腔炎	11	<1	0
嗜睡	11	<1	<1
感覺異常	10	<1	0

^a 分級按照世界衛生組織 (WHO)

^b N=699-974；所有有實驗室或非實驗室檢查數據之病人

^c 不論引起的原因

^d 約 60% 之病人，其非實驗室檢驗不良事件是經評估可能與藥物有關後才予以分級。

- **輸血需要**—需輸注紅血球(19%)，需輸注血小板(小於 1%)。
- **發燒**—沒有臨床感染症狀的發燒，且常伴隨其他類感冒症候群的症狀。
- **肺功能方面**—與原有疾病無關的呼吸困難，有時會伴隨支氣管痙攣。
- **水腫**—水腫 (13%)、週邊水腫 (20%)、與全身性水腫 (<1%) 均曾發生，小於 1% 的病人因水腫而停藥。
- **類感冒症狀**—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、失眠、鼻炎、盜汗與不舒服(19%)。少於 1% 的病人因類感冒症候群而停藥。
- **感染**—敗血症(<1%)。
- **輸注時外漏**—注射部位相關之不良反應(4%)。
- **過敏反應**—支氣管痙攣(<2%)，類過敏反應 (參見【禁忌症】)。

非小細胞肺癌—

表六為一個隨機、28 天週期、針對局部晚期或轉移性非小細胞肺癌病人第一線給與 Gemcitabine 併用 cisplatin (n=262)和 cisplatin 單一藥物 (n=260) 的比較試驗中，Gemcitabine 治療病人發生率≥10%且發生率於 Gemcitabine 併用 cisplatin 治療組較高的不良反應(參見【臨床研究】非小細胞肺癌)。隨機接受 Gemcitabine 併用 cisplatin 治療的病人療程次數中位數為 4，接受 cisplatin 單一藥物治療的病人療程次數中位數為 2。在這個試驗中，需要調整劑量(>90% v.s. 16%)、因不良反應停藥(15% v.s. 8%)及病人住院 (36% v.s. 23%) 的比例於併用組均高於單獨使用 cisplatin 組。發熱性嗜中性

白血球減少症 (9/262 v.s. 2/260)、敗血症(4% v.s.1%)、第 3 級以上之心律不整(3% v.s. <1%)的發生率於併用組均高於單獨使用 cisplatin 組。併用組發生較多的骨髓抑制，包含 4 個(1.5%)可能與治療有關之死亡病例，其中 3 個死亡病例伴隨感染，另外一例則是伴隨與全血球過低及感染有關之腎衰竭。Cisplatin 組無死亡病例。

表六 Gemcitabine 加 cisplatin 與 cisplatin 單一藥物用於非小細胞肺癌之隨機分配試驗中依病人發生率之不良反應，且於 Gemcitabine 治療組發生率較高之不良反應(兩組之間的差異≥5%(所有等級)或≥2%(分級第 3、4 級))^a

	Gemcitabine 加 cisplatin 組 ^b			Cisplatin 組 ^c		
	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^d						
血液方面						
貧血	89	22	3	67	6	1
輸注紅血球 ^e	39			13		
嗜中性白血球減少症	79	22	35	20	3	1
血小板過低	85	25	25	13	3	1
輸注血小板 ^e	21			<1		
淋巴球減少症	75	25	18	51	12	5
肝臟方面						
轉胺酶增加	22	2	1	10	1	0
Alkaline Phosphatase 增加	19	1	0	13	0	0
腎臟方面						
蛋白尿	23	0	0	18	0	0
血尿	15	0	0	13	0	0
Creatinine 增加	38	4	<1	31	2	<1
其他實驗室檢查						
血糖過高	30	4	0	23	3	0
血鎂過低	30	4	3	17	2	0
血鈣過低	18	2	0	7	0	<1
非實驗室檢查^f						
噁心	93	25	2	87	20	<1
嘔吐	78	11	12	71	10	9
掉髮	53	1	0	33	0	0
Neuro motor	35	12	0	15	3	0
腹瀉	24	2	2	13	0	0
Neuro sensory	23	1	0	18	1	0
感染	18	3	2	12	1	0
發燒	16	0	0	5	0	0
Neuro cortical	16	3	1	9	1	0
Neuro mood	16	1	0	10	1	0
局部	15	0	0	6	0	0
神經性頭痛	14	0	0	7	0	0
口腔炎	14	1	0	5	0	0
出血	14	1	0	4	0	0
低血壓	12	1	0	7	1	0
皮膚起疹	11	0	0	3	0	0

^a 分級按照 National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC)。

^b N=217-253；所有有實驗室或非實驗室檢查數據之 Gemcitabine 併用 cisplatin 組病人，每 28 天之第 1、8、15 天給予 Gemcitabine 1000mg/m²，第 1 天給予 cisplatin 100mg/m²

^c N=213-248；所有有實驗室或非實驗室檢查數據之 cisplatin 組病人，每 28 天之第 1 天給予 cisplatin 100mg/m²

^d 不管引起之原因

^e 曾接受輸注的病人百分比。輸注比例不屬於 CTC 分級之項目。

^f 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。

表七為一個隨機、21 天週期、第一線給與局部晚期或轉移性非小細胞肺癌病人 Gemcitabine 併用 cisplatin (n=69)和 Etoposide 併用 cisplatin (n=66)的試驗中，Gemcitabine 治療病人發生率≥10%且發生率於 Gemcitabine 併用 cisplatin 治療組較高的不良反應(參見【臨床研究】非小細胞肺癌)。臨床上有意義的不良反應詳如下表。

接受 Gemcitabine 併用 cisplatin 治療的病人(GC)療程次數中位數為 5，接受 Etoposide 併用 cisplatin 治療的病人(EC)療程次數中位數為 4。大多數接受超過 1 個週期治療的病人需要調整劑量，Gemcitabine 併用 cisplatin 組為 81%，Etoposide 併用 cisplatin 組為 68%。因為治療相關之不良事件而住院的病人比例，在 Gemcitabine 併用 cisplatin 組為 22%，Etoposide 併用 cisplatin 組為 27%。因為可能由治療相關引起之不良反應而停藥的比例，在 Gemcitabine 併用 cisplatin 組比 Etoposide 併用 cisplatin 組高(14% v.s. 8%)。因為發生發熱性嗜中性白血球減少症而住院的病人比例，在 Gemcitabine 併用 cisplatin 組比 Etoposide 併用 cisplatin 組低 (7% v.s.12%)。Gemcitabine 併用 cisplatin 組有 1 個可能與治療有關之腎衰竭伴隨發熱性嗜

中性白血球減少症所導致之死亡病例。

表七 Gemcitabine 加 Cisplatin 與 Etoposide 加 Cisplatin 用於非小細胞肺癌之隨機分配試驗中依病人發生率之不良反應^a

	Gemcitabine 加 Cisplatin 組 ^b			Etoposide 加 Cisplatin 組 ^c		
	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^d						
血液方面						
貧血	88	22	0	77	13	2
輸注紅血球 ^e	29			21		
嗜中性白血球減少症	88	36	28	87	20	56
血小板過低	81	39	16	45	8	5
輸注血小板 ^e	3			8		
肝臟方面						
ALT 增加	6	0	0	12	0	0
AST 增加	3	0	0	11	0	0
Alkaline Phosphatase 增加	16	0	0	11	0	0
膽紅素	0	0	0	0	0	0
腎臟方面						
蛋白尿	12	0	0	5	0	0
血尿	22	0	0	10	0	0
BUN	6	0	0	4	0	0
Creatinine	2	0	0	2	0	0
非實驗室檢查^{f,g}						
噁心、嘔吐	96	35	4	86	19	7
發燒	6	0	0	3	0	0
皮膚起疹	10	0	0	3	0	0
呼吸困難	1	0	1	3	0	0
腹瀉	14	1	1	13	0	2
出血	9	0	3	3	0	3
感染	28	3	1	21	8	0
掉髮	77	13	0	92	51	0
口腔炎	20	4	0	18	2	0
嗜睡	3	0	0	3	2	0
感覺異常	38	0	0	16	2	0

^a 分級按照世界衛生組織 (WHO) 之規定

^b N=67-69; 所有實驗室或非實驗室檢查數據之 Gemcitabine 併用 cisplatin 組病人; 每 21 天之第 1、8 天給予 Gemcitabine 1250mg/m², 第 1 天給予 cisplatin 100mg/m²

^c N=57-63; 所有有實驗室或非實驗室檢查數據之 Etoposide 併用 cisplatin 組病人; 每 21 天之第 1 天給與 cisplatin 100mg/m², 每 21 天之第 1、2、3 天以靜脈給予 Etoposide 100mg/m²。

^d 不論引起之原因

^e 輸注比例不屬於 WHO 分級之項目。

^f 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。

^g 未收集疼痛之數據

- 類感冒症候群—Gemcitabine 併用 cisplatin 組有 3%, Etoposide 併用 cisplatin 組則無。
- 水腫—Gemcitabine 併用 cisplatin 組有 12%, Etoposide 併用 cisplatin 組有 2%。

乳癌—表八為一個隨機、第一線給與曾經使用過含 anthracycline 輔助化療/術前化療或不能使用 anthracycline 之轉移性乳癌婦女病人, Gemcitabine 併用 paclitaxel (n=262) 和 paclitaxel 單一藥物 (n=259) 的試驗中, Gemcitabine 治療病人發生率 ≥10% 且發生率於 Gemcitabine 併用 paclitaxel 治療組較高的不良反應 (參見【臨床研究】乳癌)。Gemcitabine 併用 paclitaxel 組需要調降 paclitaxel 劑量的比例比單用 paclitaxel 組高 (5% v.s. 2%)。Paclitaxel 投藥因故省略的次數 (<1%)、因治療相關不良反應而停止治療的病人比例 (7% v.s. 5%) 及治療有關的死亡病例數 (併用組與 paclitaxel 組各一例) 於兩組間相似。

表八 在 Gemcitabine 併用 paclitaxel 或 paclitaxel 單一藥物治療乳癌^a 的比較試驗中依病人發生率之不良反應, 且於 Gemcitabine 治療組發生率較高之不良反應 (兩組之間的差異 ≥5% (所有等級) 或 ≥2% (分級第 3、4 級))

	Gemcitabine 併用 Paclitaxel 組 (N=262)			Paclitaxel 組 (N=259)		
	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^b						
血液方面						
貧血	69	6	1	51	3	<1
嗜中性白血球減少症	69	31	17	31	4	7
血小板過低	26	5	<1	7	<1	<1
肝臟方面						
ALT 增加	18	5	<1	6	<1	0
AST 增加	16	2	0	5	<1	0
非實驗室檢查^c						
掉髮	90	14	4	92	19	3
神經病變-感覺神經	64	5	<1	58	3	0

噁心	50	1	0	31	2	0
疲勞	40	6	<1	28	1	<1
嘔吐	29	2	0	15	2	0
腹瀉	20	3	0	13	2	0
厭食	17	0	0	12	<1	0
神經病變-運動神經	15	2	<1	10	<1	0
口腔炎/咽喉炎	13	1	<1	8	<1	0
發燒	13	<1	0	3	0	0
皮膚起疹/脫屑	11	<1	<1	5	0	0

^a 分級根據 National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC) 第二版。

^b 不論引起之原因

^c 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。

下列為 Gemcitabine 併用 paclitaxel 組比 paclitaxel 組發生率高, 與臨床相關第三級與第四級的不良反應: 發熱性嗜中性白血球減少症 (5.0% 與 1.2%), 呼吸困難 (1.9% 與 0)。

卵巢癌—表九為一個隨機、第二線給與曾經使用第一線含鉑類藥物 (platinum-based) 化療後復發且間隔超過 6 個月之卵巢癌婦女病人, Gemcitabine 併用 carboplatin (n=175) 和 carboplatin 單一藥物 (n=174) 的試驗中, Gemcitabine 治療病人發生率 ≥10% 且發生率於 Gemcitabine 併用 carboplatin 治療組較高的不良反應 (參見【臨床研究】卵巢癌)。其他臨床上有意義但發生率小於 10% 的不良反應詳如表九。

兩組調降 carboplatin 劑量 (1.8% v.s. 3.8%); carboplatin 投藥因故省略 (0.2% v.s. 0); 因治療相關不良反應而終止治療的比例相似 (10.9% v.s. 9.8%)。併用組有 10.4% 調降 Gemcitabine 劑量, 有 13.7% 的 Gemcitabine 投藥因故省略。

表九 在 Gemcitabine 併用 carboplatin 或 carboplatin 單一藥物治療卵巢癌的隨機分配試驗中依病人發生率之不良反應^a, 且於 Gemcitabine 治療組發生率較高之不良反應 (兩組之間的差異 ≥5% (所有等級) 或 ≥2% (分級第 3、4 級))

	Gemcitabine 併用 Carboplatin 組 (N=175)			Carboplatin 組 (N=174)		
	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^b						
血液方面						
嗜中性白血球減少症	90	42	29	58	11	1
貧血	86	22	6	75	9	2
血小板過低	78	30	5	57	10	1
紅血球輸注 ^c	38			15		
血小板輸注 ^c	9			3		
非實驗室檢查^b						
噁心	69	6	0	61	3	0
掉髮	49	0	0	17	0	0
嘔吐	46	6	0	36	2	<1
便秘	42	6	1	37	3	0
疲勞	40	3	<1	32	5	0
腹瀉	25	3	0	14	<1	0
口腔炎/咽喉炎	22	<1	0	13	0	0

^a 分級根據 National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC) 第二版。

^b 不論引起之原因

^c 曾接受輸注的病人百分比。輸注不屬於 CTC 分級之項目。血液輸注包括紅血球輸注及全血輸注。

併用組需投與造血類藥物的頻率較單一治療組高, 顆粒性白血球生長因子: 23.6% 及 10.1%; 紅血球生成素: 7.3% 及 3.9%。

下列為臨床相關, 分級第 3、4 級且 Gemcitabine 併用 carboplatin 組發生率較高的不良反應: 呼吸困難 (3.4% v.s. 2.9%), 發熱性嗜中性白血球減少症 (1.1% v.s. 0), 出血反應 (2.3% v.s. 1.1%), 運動神經病變 (1.1% v.s. 0.6%) 及皮膚起疹/脫屑 (0.6% v.s. 0)。

膀胱癌 [轉移性泌尿道移行上皮細胞癌 (TCC of the urothelium)]—Gemcitabine 併用 cisplatin 組與 MVAC 組的比較試驗, 63% Gemcitabine 併用 cisplatin 組治療的病人無須調整劑量, MVAC 組則為 37%。因治療引起不良反應而停藥之比例, Gemcitabine 併用 cisplatin 組為 8%, MVAC 組為 12%。治療相關的死亡比例, Gemcitabine 併用 cisplatin 組為 1%, MVAC 組為 3%。

對二組而言, 血液毒性為最常發生的實驗室檢查毒性。第 3/4 級嗜中性白血球減少症的發生率, Gemcitabine 併用 cisplatin 組少於 MVAC 組 (71% v.s. 82%); 第 4 級嗜中性白血球減少症的發生率, Gemcitabine 併用 cisplatin

組明顯少於 MVAC 組 (30% vs. 65%)。第 3/4 級貧血的發生率, Gemcitabine 併用 cisplatin 組高於 MVAC 組 (27% vs. 18%)。第 3/4 級血小板減少症的發生率, Gemcitabine 併用 cisplatin 組高於 MVAC 組 (58% vs. 21%)。於任一試驗組, 皆沒有第 4 級出血報告, 僅少數第 3 級出血報告 (<2%)。以 Gemcitabine 併用 cisplatin 組治療的 943 個療程中, 51 名病人 (25%) 需輸注紅血球, 37 名病人 (18%) 需輸注血小板。以 MVAC 組治療的 792 個療程中, 28 名病人 (14%) 需輸注紅血球, 17 名病人 (8%) 需輸注血小板。在一個第二期非隨機分配, 治療轉移性泌尿道移行上皮細胞癌 (TCC of the urothelium) 的臨床試驗中, 當以 100 mg/m² 劑量 cisplatin 與 Gemcitabine 併用時, 臨床上發生顯著血液毒性。(參見【**臨床研究**】)。

表十為 405 名第四期轉移性泌尿道移行上皮細胞癌 (TCC of the urothelium) 病人以 Gemcitabine 併用 cisplatin 組或 MVAC 組隨機治療的試驗數據, 其不良反應之 WHO 分級與表七相同, 也包括 NCI 常見毒性準則 (Common Toxicity Criteria) 分級的 Neuro Hearing 不良反應。

表十 以 Gemcitabine 併用 cisplatin 組或 MVAC 組治療轉移性泌尿道移行上皮細胞癌 (TCC of the urothelium) 比較臨床試驗不良反應依 WHO 分級

	WHO 分級 (發生率%)					
	Gemcitabine 併用 cisplatin 組 ^a			MVAC 組 ^b		
	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^c						
血液方面						
貧血	94	24	4	86	16	2
紅血球輸注 ^d	25			14		
白血球減少症	92	44	7	93	46	18
嗜中性白血球減少症	91	41	30	89	17	65
血小板減少症	86	29	29	46	8	13
血小板輸注 ^d	18			8		
肝臟方面						
ALT	29	1	0	28	2	0
AST	30	1	0	28	2	0
Alkaline Phosphatase	17	2	1	19	1	0
膽紅素	5	0	0	8	1	0
腎臟方面						
蛋白尿	9	0	0	14	1	0
血尿	18	5	0	21	2	0
BUN	36	1	0	37	0	0
Creatinine	24	0	0	23	1	0
非實驗室檢查^e						
噁心嘔吐	78	22	0	86	19	2
發燒	21	0	0	30	3	0
皮膚起疹	23	0	0	16	0	1
呼吸困難	28	3	1	21	3	3
便秘	38	2	0	39	3	1
腹瀉	24	3	0	34	8	1
出血	23	2	0	15	2	0
感染	24	2	1	47	10	5
脫髮	61	11	0	89	54	1
口腔炎	20	1	0	66	18	4
嗜睡	17	1	0	30	3	1
感覺異常	26	1	0	25	1	0
Neuro Hearing ^f	19	2	0	14	2	1

分級按照世界衛生組織 (WHO) 之規定

^a N=191-200; 所有以 Gemcitabine 併用 cisplatin 組治療病人之實驗室或非實驗室檢查數據; 以 28 天為一週期, 每週期的第 1、8、15 天給予 Gemcitabine 1000mg/m², 每週期的第 2 天給予 cisplatin 70mg/m²。

^b N=186-194; 所有以 MVAC 組治療病人之實驗室或非實驗室檢查數據; 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 vinblastine 3 mg/m², 每週期的第 2 天給予 doxorubicin 30 mg/m² 及 cisplatin 70 mg/m²。

^c 不論引起的原因

^d 需要輸注病人的百分比

^e 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。

^f 依 NCI 常見毒性準則 (Common Toxicity Criteria) 分級

上市後經驗(依文獻記載)

下列不良反應確經發生於 Gemcitabine 核准上市後。這些不良反應乃自發性的回報, 且用藥總人數未明, 因此資料無法確實估計這些不良反應的發生頻率, 或建立與用藥的因果關係。

感染和寄生蟲感染—感染、敗血症

血液和淋巴系統的異常—血栓性微血管病

心血管方面—充血性心臟衰竭、心肌梗塞、心律不整, 上心室心律不整。

血管疾病—週邊血管炎、血管壞疽、毛細血管滲透症候群。(參見【**警語及注意事項**】毛細血管滲漏症候群)

皮膚—蜂窩組織炎、類蜂窩組織炎、嚴重皮膚反應, 包括脫皮及水泡型斑疹。

肝臟—肝衰竭與肝靜脈阻塞疾病。

肺臟—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)。

神經系統—可逆性後腦病變症候群 (Posterior reversible encephalopathy syndrome)(參見【**警語及注意事項**】可逆性後腦病變症候群)。

【**用藥過量**】(依文獻記載)

一個逐漸增加劑量的試驗, 每 2 週給與 30 分鐘靜脈輸注高達 5700mg/m² 的單一劑量時, 骨髓抑制、感覺異常及嚴重皮膚起疹是觀察到的主要毒性。

【**特殊族群用藥**】(依文獻記載)

懷孕—懷孕分級 D。(參見【**警語及注意事項**】胚胎毒性)

風險摘要: 孕婦施打 Gemcitabine 會對胎兒造成傷害。依據藥品的作用機轉, Gemcitabine 會造成不良的生殖反應。Gemcitabine 對小白鼠及兔子有致畸胎性、胚胎毒性及胎兒毒性。若病人在懷孕期間使用 Gemcitabine, 或用藥期間懷孕, 應告知病人對胎兒可能造成之危險。

動物資料: 給與小白鼠 1.5 毫克/公斤/天的劑量時(約為人類以毫克/平方公尺為劑量單位時建議劑量的 0.005 倍), 對胎兒具毒性, 會造成畸胎(裂顎與骨骼形成不全); 給與兔子 0.1 毫克/公斤/天的劑量時(約為人類以毫克/平方公尺為劑量單位時建議劑量的 0.002), 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: 胎兒存活減少、每胎的活胎數目減少及發育遲緩。(參見【**警語及注意事項**】胚胎毒性)。

授乳之母—尚未得知 Gemcitabine 及其代謝物是否會被分泌至人乳中。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, 應根據藥物對母親的重要性決定應停止授乳或停止用藥。

兒童病人—Gemcitabine 對於兒童病人的療效與安全性尚未確立。Gemcitabine 對於兒童病人的安全性和藥物動力學曾經在一個頑固性白血病兒童病人的試驗進行評估。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。Gemcitabine 的安全性和效用在一個復發性急性淋巴細胞白血病(22 位病人)及急性骨髓性白血病(10 位病人)的試驗進行評估。本試驗之投與劑量為 10 mg/m²/min, 注射 360 分鐘, 一週一次, 連續三週, 接著休息一週。在第 28 天, M1 或 M2 型骨髓病人若無不可接受的毒性經驗是符合可再次接受以一次為限的四周療程。毒性報告包括骨髓抑制、發熱性嗜中性白血球減少症、血清 transaminases 上升、噁心、皮膚起疹/脫屑。這個臨床試驗中未發現有意義的臨床效用。

老年病人—以 Gemcitabine 單一藥物治療的 979 位患有不同腫瘤病人的臨床試驗發現, 65 歲以下及以下的病人, 其安全性大致無異, 唯一的例外是第 3/4 級的血小板過低症較常見於老年病人。一個卵巢癌隨機分組臨床試驗, 共有 175 位女性病人接受 Gemcitabine 併用 carboplatin 治療, 其中有 29% 病人年齡 ≥65 歲。資料顯示年長病人與年輕病人療效相似。年齡 ≥65 歲的女性病人發生第 3/4 級嗜中性白血球減少症的比例顯著較高。年齡會影響 Gemcitabine 之清除率, 然而並沒有病人需要依年齡調整劑量的建議。(參見【**藥物動力學**】)

腎功能不全病人—目前沒有研究腎功能不全病人使用 Gemcitabine 的臨床試驗。

肝功能不全病人—目前沒有研究肝功能不全病人使用 Gemcitabine 的臨床試驗。

性別—性別會影響 Gemcitabine 之清除率(參見【**藥物動力學**】)。在 Gemcitabine 單一藥物治療的臨床試驗中, 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 級嗜中性白血球減少症及或血小板過低的情況。

【**藥物交互作用**】(依文獻記載)

Gemcitabine 未曾進行過藥物交互作用之研究。

【**臨床藥理學**】(依文獻記載)

作用機轉

Gemcitabine 殺死正進行 DNA 合成的細胞, 同時經由 G1/S 交接期來阻斷細胞的進化。Gemcitabine 在細胞內經由 nucleoside kinases 代謝成具活性的 diphosphate (dFdCDP) 與 triphosphate (dFdCTP) nucleosides, 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 deoxynucleotides 的濃度降低, 包括 dCTP。Gemcitabine triphosphate 與 dCTP 競爭併入 DNA, 細胞內 dCTP 濃度經由 diphosphate 的作用而降低, 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 1 個 nucleotide 加入增長中的 DNA 螺旋, 最終導致細胞開始凋亡。

【藥物動力學】 (依文獻記載)

吸收及分布—

Gemcitabine 的藥物動力學，以 353 名患有不同腫瘤的病人進行評估。由接受不同療程、每週給藥定期休息的給藥方式短時間輸注 (<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 mg/m² 之間。

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 L/m²；長時間輸注時，分佈體積增加至 370 L/m²。

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。Gemcitabine 與血漿蛋白的結合可忽略。

代謝—

以 5 名接受放射線標定過藥物之單次劑量 1000 mg/m²/30 分鐘輸注的病人進行 Gemcitabine 分佈研究。一週內 92-98% 的劑量幾乎全由尿液回收。其中 Gemcitabine (<10%) 與不具活性的 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。活性代謝物 Gemcitabine triphosphate 可自周邊血液中之單核球細胞萃取出來，其自單核球細胞萃取後的半衰期介於 1.7-19.4 小時之間。

排除—

Gemcitabine 的廓清率受年齡與性別的影響，女性與老年病人皆因較低的廓清率而有較高的濃度。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。表十一顯示不同年齡、不同性別的典型病人在短時間輸注後，Gemcitabine 的血漿清除率與半衰期。

表十一 Gemcitabine 在典型病人體內之清除率與半衰期

年齡	男性清除率 (L/hr/m ²)	女性清除率 (L/hr/m ²)	男性半衰期* (min)	女性半衰期* (min)
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

*病人接受 <70 分鐘輸注之藥物半衰期

依據年齡與性別的差異，短時間輸注 Gemcitabine 的半衰期為 42-94 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。

藥物交互作用—

非小細胞肺癌病人併用 Gemcitabine (第 1 天與第 8 天輸注 1250 mg/m²) 與 cisplatin (第 1 天輸注 75 mg/m²) 時，Gemcitabine 清除率於第 1 天為 128 L/hr/m²，於第 8 天為 107 L/hr/m²。分析轉移性乳癌病人之試驗結果顯示，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。非小細胞肺癌病人之試驗結果顯示，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人人數，仍有可能發生病人間的差異。

【非臨床毒理學】 (依文獻記載)

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。在一小鼠淋巴瘤的體外定量分析 (L5178Y) 顯示 Gemcitabine 有基因突變性。在一小鼠微細胞核的體內定量分析顯示 Gemcitabine 具基因切斷性。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：中度至重度的降低精子生成作用、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；靜脈給予 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。

【臨床研究】

卵巢癌—一個隨機分組臨床試驗，研究 Gemcitabine 治療 356 位晚期 (advanced) 卵巢癌病人的療效與安全性，這些病人皆曾接受第一線含鉑藥物 (PLATINUM-BASED) 治療，並於至少 6 個月後復發。病人隨機分組接受治療組或對照組治療。治療組療程為：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 AUC 4 (n=178)。對照組療程為：以 21 天為一週期，於第 1 天輸注單

一藥物 carboplatin 劑量 AUC 5 (n=178)。本試驗之主要試驗終點為疾病無進展存活期 (progression free survival, PFS)。

表十二為病人之基本資料。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，如表十三及圖一。二組皆有約 75% 病人於完成試驗後接受後續化療。Carboplatin 治療組接受後續化療的 120 位病人中，僅 13 位在腫瘤惡化後接受 Gemcitabine 治療。二組間之總體存活無顯著差異。

表十二 Gemcitabine 併用 Carboplatin 組與 Carboplatin 組治療卵巢癌隨機分組臨床試驗—基本資料與臨床特性

	Gemcitabine/Carboplatin	Carboplatin
隨機病人數目	178	178
年齡中位數, 年	59	58
範圍	36 to 78	21 to 81
治療前 ECOG 體能狀況 0-1 ^a	94%	95%
病情程度		
可評估 (Evaluable)	8%	3%
雙方位可測量 (Bidimensionally Measurable)	92%	96%
Platinum 治療後至疾病惡化的期間 (PFI) ^b		
6-12 月	40%	40%
>12 月	59%	60%
第一線治療用藥		
Platinum-taxane 合併治療	70%	71%
Platinum-non-taxane 合併治療	29%	28%
Platinum 單一治療	1%	1%

^a Gemcitabine 併用 Carboplatin 組有 5 位病人，Carboplatin 組有 4 位病人未紀錄治療前 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 Gemcitabine 併用 Carboplatin 組有 2 位病人，Carboplatin 組有 1 位病人，其無鉑金間隔 (platinum-free interval, PFI) 小於 6 個月。

表十三 Gemcitabine 併用 Carboplatin 組與 Carboplatin 組治療卵巢癌隨機分組臨床試驗之療效

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

^a CI=confidence interval, 信賴區間

^b 未調整之指數系列法 (Log Rank)

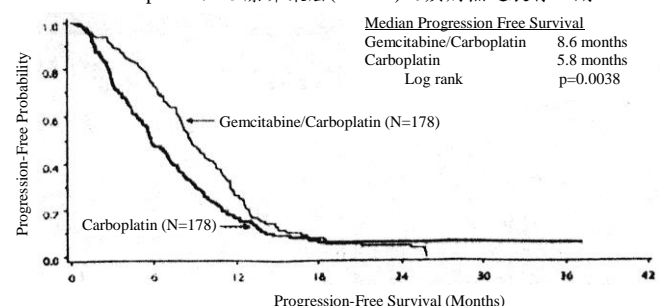
^c 卡方分配法 (Chi Square)

^d CR, complete response

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

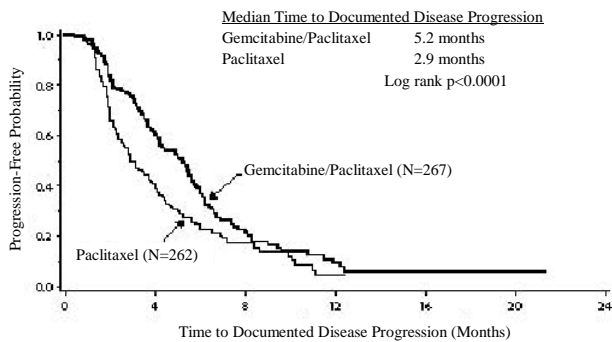
^f 獨立評估之病人數 - Gemcitabine/Carboplatin N=121, Carboplatin N=101, 獨立審核者不可依超音波或體檢結果評估疾病。

圖一 以 Kaplan-Meier 曲線圖表示 Gemcitabine 併用 Carboplatin 組與 Carboplatin 組治療卵巢癌 (N=356) 之疾病無進展存活期。



乳癌—Gemcitabine的安全性和療效在一個多中心、隨機分組、開放標記臨床試驗，曾接受 anthracycline 輔助化療或術前化療(禁用 anthracycline 的轉移性乳癌女性病人不在此限)進行評估。病人隨機分組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 1250 mg/m²，第 1 天輸注 Gemcitabine 前，應先輸注 paclitaxel 175 mg/m² (n=267)。對照組療程為：以 21 天為一週期，僅於第 1 天投與 paclitaxel 175 mg/m² (n=262)。本試驗之主要療效終點為病程惡化前之時間。總共有 529 位病人進入試驗，267 位病人隨機分配到 Gemcitabine 併用 paclitaxel 組，262 位病人隨機分配到 paclitaxel 單獨治療組。二組病人基本資料相似(參見表十四)。療效如表十四及圖二。Gemcitabine 併用 paclitaxel 組，相較於 paclitaxel 單獨治療組，對病程惡化前之時間、總體反應率，具有顯著統計意義的改善。兩組的整體存活沒有明顯差異。

圖二 以 Kaplan-Meier 曲線圖表示 Gemcitabine 併用 Paclitaxel 組與 Paclitaxel 組於治療乳癌(N=529)之病程惡化前之時間。



表十四 Gemcitabine 併用 Paclitaxel 組與 Paclitaxel 組於治療乳癌之隨機分組臨床試驗

	Gemcitabine/Paclitaxel	Paclitaxel
病人數目	267	262
病人基本資料		
年齡中位數, 歲	53	52
範圍	26 to 83	26 to 75
轉移性疾病	97%	97%
治療前 KPS 指數 ^a ≥90	70%	74%
腫瘤數		
1-2	57%	59%
≥3	43%	41%
內臟性疾病	73%	73%
曾接受 anthracycline 治療	97%	96%
療效		
到病程惡化前之時間 ^b		
中位數 (95% 信賴區間), 月	5.2 (4.2, 5.6)	2.9 (2.6, 3.7)
危險比率 (95% 信賴區間)	0.65 (0.524, 0.805)	
p-value	p<0.0001	
整體存活 ^c		
中位數 (95% 信賴區間), 月	18.6 (16.5, 20.7)	15.8 (14.1, 17.3)
危險比率 (95% 信賴區間)	0.860 (0.71, 1.04)	
p-value	沒有統計上的意義	
總體反應率 ^b (95% 信賴區間)	40.8% (34.9, 46.7)	22.1% (17.1, 27.2)
p-value	p<0.0001	

^a Karnofsky 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議委員 (Independent Review Committee) 對試驗結果之評估一致。

^c 依據 ITT 人口

非小細胞肺癌 (NSCLC)—Gemcitabine 的療效和安全性在兩個隨機分配、多中心的臨床試驗中被評估。

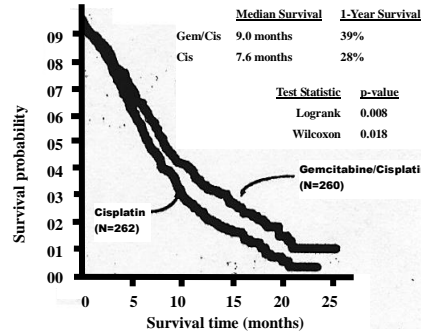
28 天為一週期

一個多國，隨機分配的臨床試驗比較 Gemcitabine 併用 cisplatin 與單獨使用 cisplatin 對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人療效。病人隨機分組接受治療組或對照組治療。治療組療程為：以 28 天為一週期，每週期的第 1、8、15 天給與 Gemcitabine 1000 mg/m²，每週期的第 1 天給與 cisplatin 100 mg/m²。對照組療程為：以 28 天為一週期中的第 1 天給與 cisplatin 100 mg/m²。主要試驗終點為整體存活。此試驗在歐洲、美國與加拿大進行，共有 522 位病人參與。表十五為病人基本資料，兩組的基本資料相似，除了在組織學型態方面不均衡，cisplatin 組有 48% 為腺癌，Gemcitabine 併用 cisplatin 組有 37% 為腺癌。療效呈現如表十五及圖三為整體存活圖。

21 天為一週期

一個多中心，隨機分配(1:1)，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。病人隨機分組接受治療組或對照組治療。治療組療程為：每 21 天為一週期，在每週期的第 1、8 天給與 Gemcitabine 1250 mg/m²，第 1 天給與 cisplatin 100 mg/m²。對照組療程為：每 21 天為一週期中的第 1、2、3 天靜脈給與 etoposide 100 mg/m²，第 1 天給與 cisplatin 100 mg/m²。兩組間存活時間之長短無顯著差異(Log rank p=0.18, two-sided, 見表十五)。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。病程惡化前之時間長短於 Gemcitabine 加 cisplatin 組為 5.0 個月，etoposide 加 cisplatin 組為 4.1 個月 (Log rank 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)。

圖三 Gemcitabine 併用 cisplatin 組與 cisplatin 組治療 NSCLC 之 Kaplan-Meier 存活曲線圖 (N=522)



表十五 Gemcitabine 加 Cisplatin 於非小細胞肺癌之隨機分配試驗

試驗組別	每 28 天為一週期 ^a		每 21 天為一週期 ^b	
	Gemcitabine/ Cisplatin	Cisplatin	Gemcitabine/ Cisplatin	Cisplatin/ Etoposide
病人數目	260	262	69	66
病人基本資料				
男性	70%	71%	93%	92%
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%
治療前之 KPS 指數 ^d 70-80	41%	44%	45%	52%
治療前之 KPS 指數 ^d 90-100	57%	55%	55%	49%
療效				
存活期				
中位數, 月	9.0	7.6	8.7	7.0
(95% CI ^e) 月	8.2, 11.0	6.6, 8.8	7.8, 10.1	6.0, 9.7
p-value ^f	P=0.008		P=0.18	
到病程惡化前之時間				
中位數, 月	5.2	3.7	5.0	4.1
(95% CI ^e) 月	4.2, 5.7	3.0, 4.3	4.2, 6.4	2.4, 4.5
p-value ^f	P=0.009		P=0.015	
腫瘤反應率	26%	10%	33%	14%
p-value ^f	P<0.0001		P=0.01	

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

^b 21 天為一週期: Gemcitabine 併用 Cisplatin 組-Gemcitabine 1250 mg/m² 每 21 天之第 1、8 天給與, cisplatin 100 mg/m² 每 21 天之第 1 天給與; Etoposide 併用 Cisplatin 組- cisplatin 100 mg/m² 每 21 天之第 1 天給與, etoposide 100 mg/m² 每 21 天之第 1、2、3 天以靜脈投予。

^c Not applicable

^d Karnofsky Performance Status

^e CI=confidence interval

^f 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 值用 the log rank test 分析到某事件發生之總時間差異

胰臟癌—Gemcitabine 之療效與安全性在兩個臨床試驗進行評估, 其一為隨機分配、單盲、兩組、活性藥物對照, 針對未曾接受過化學治療, 局部晚期或轉移性胰臟癌病人進行評估的試驗, 另一個為單一治療組、開放標記、多中心, 針對曾接受 5-FU 或含 5-FU 療程, 局部晚期或轉移性胰臟癌病人進行評估的臨床試驗。第一個試驗, 病人隨機分組, 一組在第一個治療週期時給與 Gemcitabine 1000 mg/m², 靜脈輸注 30 分鐘, 每週一次, 連續 7 週, 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(n=63); 另一組給與 5-FU 600 mg/m², 靜脈輸注 30 分鐘, 每週一次(n=63)。第二個試驗, 所有病人均在第一個治療週期時給與 Gemcitabine 1000 mg/m², 靜脈輸注 30 分鐘, 每週一次, 連續 7 週, 接著休息一週,

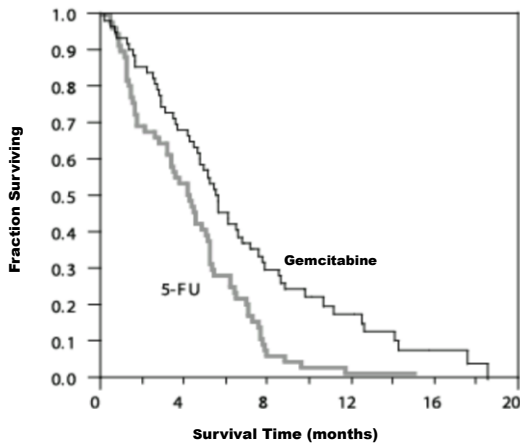
後續給藥為 28 天為一週期，每週給藥一次，連續 3 週，第 4 週休息。這兩個試驗的主要療效指標為“臨床效益反應”(Clinical Benefit Response)。若下列任一情況發生，則病人被視為有臨床效益反應：

- 病人之疼痛強度降低(疼痛評估卡)或止痛藥用量減少 $\geq 50\%$ 、或身體狀況(Karnofsky 狀況表)的評分增加 ≥ 20 分，持續至少四週以上，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，連續四週的疼痛強度增加、止痛藥用量上升、或身體狀況評分降低 20 分。

或

- 病人之前述三種參數均維持穩定，同時體重顯著且持續增加(持續 4 週以上體重增加 $\geq 7\%$)，且體重增加並非為體液蓄積造成之結果。
- 一個於美國與加拿大 17 個中心執行，收納 126 位病人之隨機分配試驗。兩組病人基本資料相似(參見表十六)。療效如表十六，整體存活如圖四。Gemcitabine 組的病人在臨床效益反應、存活期、到病程惡化前之時間方面和隨機分配至接受 5-FU 組病人相比，有統計意義之改善。兩組均無可確定之客觀腫瘤反應率。

圖四 胰臟癌 Kaplan-Meier 存活曲線圖



表十六 Gemcitabine 與 5-FU 用於胰臟癌之隨機分配臨床試驗

	Gemcitabine	5-FU
病人數目	63	63
病人基本資料		
男性	54%	54%
年齡中位數	62 歲	61 歲
範圍	37-79	36-77
病程為第四期	71%	76%
治療前之 KPS 指數 ^a ≤ 70	70%	68%
療效		
臨床效益反應率	22.2%	4.8%
p-value ^b	P=0.004	
存活期		
中位數(95%信賴區間)	5.7 月(4.7-6.9)	4.2 月(3.1-5.1)
p-value ^b	P=0.0009	
到病程惡化前之時間		
中位數(95%信賴區間)	2.1 月(1.9-3.4)	0.9 月(0.9-1.1)
p-value ^b	P=0.0013	

^a Karnofsky Performance Status

^b 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 log rank test 計算

膀胱癌[轉移性泌尿道移行上皮細胞癌 (TCC of the urothelium)]——一個隨機分配、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)病人)與兩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。

第三期隨機分配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：

- 1) 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。

- 2) 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 vinblastine 3 mg/m²，每週期的第 2 天給予 doxorubicin 30 mg/m² 及 cisplatin 70 mg/m²。

此試驗之次要研究目的包括：一年存活率、病程惡化前之時間、反應率、反應持續時間、毒性反應及生活品質的改善。表十七為病人之基本資料。

表十七 Gemcitabine 併用 Cisplatin 組 vs. MVAC 組於轉移性泌尿道移行上皮細胞癌 (TCC of the urothelium) 之隨機臨床試驗

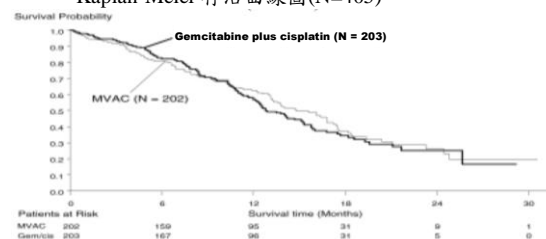
試驗組別	Gemcitabine 併用 Cisplatin 組	MVAC 組
病人數目 (%)	N=203	N=202
男性	160 (79)	160 (79)
女性	43 (21)	42 (21)
年齡中位數, 歲	63	63
範圍	34-83	38-83
疾病分期 (%)		
第四期	203 (100)	202 (100)
T4b only	16 (8)	19 (9)
轉移性 (M ₁)	141 (69)	127 (63)
內臟性	99 (49)	93 (46)
治療前 KPS 指數 ^a (%)		
60-80	90 (45)	92 (48)
90-100	109 (55)	101 (52)
存活期	N=203	N=202
中位數, 月	12.8	14.8
(95%信賴區間) 月	12.0-15.3	13.2-17.2
1 年存活率 (%)	56.9	62.4
病程惡化前之時間		
中位數, 月	7.4	7.6
(95%信賴區間) 月	6.0-8.1	6.7-9.1
腫瘤反應率 (%)	N=164	N=151
總反應率	49.4	45.7
完全	12.2	11.9
部分	37.2	33.8
穩定病況	33.5	32.5
反應持續時間		
中位數, 月	9.6	10.7
(95%信賴區間) 月	8.0-10.8	9.4-12.6
到治療失敗的時間		
中位數, 月	5.8	4.6
(95%信賴區間) 月	4.9-6.6	3.7-5.3

^a Karnofsky Performance Status。

^b 腫瘤反應率的 p 值使用 binominal proportions 之 2-sided Pearson Chi-square test 分析差異，其他 p 值用 the Logrank test 分析到某事件發生之總時間差異。

圖五為 Kaplan-Meier 存活曲線。Gemcitabine 併用 cisplatin 組的中位存活期為 12.8 個月，相較於 MVAC 組的 14.8 個月(Logrank p=0.55)。比較病程惡化前之時間長短的中位時間，Gemcitabine 併用 cisplatin 組為 7.4 個月，MVAC 組為 7.6 個月(Logrank p=0.84)。Gemcitabine 併用 cisplatin 組的總反應率為 49.4%，相較於 MVAC 組的 45.7% (Chi-square p=0.51)。Gemcitabine 併用 cisplatin 組的中位反應持續時間為 9.6 個月，相較於 MVAC 組的 10.7 個月。比較到治療失敗的時間，Gemcitabine 併用 cisplatin 組為 5.8 個月，MVAC 組為 4.6 個月(Logrank p=0.139)。於 Gemcitabine 併用 cisplatin 組，有顯著較多的病人獲得持續病況的改善，相較於 MVAC 組(76% vs. 60%，p=0.001)。於 Gemcitabine 併用 cisplatin 組，有顯著較多的病人體重增至治療前體重以上，相較於 MVAC 組(27% vs. 12%，p=0.001)。

圖五 Gemcitabine 併用 Cisplatin 組 vs. MVAC 組治療膀胱癌之臨床試驗之 Kaplan-Meier 存活曲線圖(N=405)



根據以下耐受度的討論及表十八所示，Gemcitabine 併用 cisplatin 組相較於 MVAC 組有較佳的耐受性。Gemcitabine 併用 cisplatin 組的病人，可接受的療程次數中位數為 6 次；MVAC 組的病人，則可接受的療程次數中位數為 4 次。Gemcitabine 併用 cisplatin 組，有顯著較少的嗜中性白血球減少引起之敗血症發生，相較於 MVAC 組(1% vs. 11.9%, p<0.001)。Gemcitabine 併用 cisplatin 組，有較少因發熱性嗜中性白血球減少症而需住院照護的案例，相較於 MVAC 組[9 個住院案例(33 天) vs. 49 個住院案例(272 天)]。Gemcitabine 併用 cisplatin 組的病人，較 MVAC 組，需要較少的白血球生長激素(colony-stimulating factors)(6% vs. 20%)。Gemcitabine 併用 cisplatin 組的病人，相較於 MVAC 組，較少發生第 3/4 級脫髮(11% vs. 55%)。第 3/4 級噁心嘔吐，於兩治療組的發生率皆約 20%。第 3/4 級口腔黏膜炎，於 Gemcitabine 併用 cisplatin 組的發生率為 1%，於 MVAC 組為 22%(p=0.001)。

表十八 Gemcitabine 併用 Cisplatin 組 vs. MVAC 組於隨機試驗之耐受性比較

試驗組別	Gemcitabine 併用 Cisplatin 組	MVAC 組	
(人數)	(203)	(202)	
治療療程中位數	6	4	
總治療療程	943	792	
嗜中性白血球減少症 (%)			
第 3 級	41	17	
第 4 級	30	65	
嗜中性白血球減少引起之敗血症 (%)	1	11.9	P<0.001
發熱性嗜中性白血球減少症			
住院照護 ^a	9	49	
住院天數 ^b	33	272	
白血球生長激素 (%)	6	20	
脫髮 (%)			
第 3/4 級	11	55	
口腔黏膜炎 (%)			
第 3/4 級	1	22	P=0.001
噁心嘔吐 (%)			
第 3/4 級	22	21	

^a 病人因發熱性嗜中性白血球減少症住院照護。

^b 因發熱性嗜中性白血球減少症住院照護天數。

生活品質(QOL)—使用 EORTC QLQ-C30 測量生活品質，評估身體與心理功能，以及與膀胱癌及其治療相關的症狀。二試驗組皆顯示對疼痛與情緒有改善。於 MVAC 組病人疲勞感加重，而於 Gemcitabine 併用 cisplatin 組則未改變。於其他評估指標，二試驗組皆維持相當的生活品質。

其他佐證的臨床試驗—一個非隨機分配的第二期臨床試驗，以 Gemcitabine 併用 cisplatin 治療 46 名未接受治療的第四期(轉移)泌尿道移行上皮細胞癌(TCC of the urothelium)病人，證實 Gemcitabine 併用 cisplatin 可作為此疾病之治療用藥。其療程以 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 75 mg/m²。首批 11 名病人於第 1 天使用 cisplatin 100 mg/m²，但此 11 名病人發生第 3/4 級嗜中性白血球減少症(100%)與血小板減少症(73%)，故將 cisplatin 劑量降至 75 mg/m²。此試驗反應率為 41%，中位存活期為 14.3 個月。另一個第二期臨床試驗[31 名第四期(局部晚期或轉移)泌尿道移行上皮細胞癌(TCC of the urothelium)的病人]，使用相同療程，為隨機分配的臨床試驗。此試驗反應率為 57%，中位存活期為 12.6 個月。這二個臨床試驗之總體毒性反應，與第三期隨機臨床試驗之報告相似。

【應告知病人的資訊】(依文獻記載)


- 應告知病人有血球數低、可能需要血液輸注和增加感染可能性的風險。告知病人如果有以下徵候與症狀：感染、發燒、出血時間延長或不預期的出血、瘀傷和呼吸困難，應立即與其醫療照顧者聯絡。(參見【**警語及注意事項**】骨髓抑制)
- 應告知病人有肺臟毒性的風險，包含呼吸衰竭和死亡。告知病人如果有呼吸困難、喘息或咳嗽時，應立即與其醫療照顧者聯絡。(參見【**警語及注意事項**】肺臟毒性與呼吸衰竭)
- 應告知病人有溶血性尿毒症候群及可能引起腎衰竭的風險。告知病人如果有尿液顏色或體積改變，瘀傷或出血增加的情況時，應立即與其醫療照顧者聯絡。(參見【**警語及注意事項**】溶血性尿毒症候群)
- 應告知病人有肝臟毒性的風險，包含肝臟衰竭和死亡。告知病人如果有黃疸的徵候、右上腹部疼痛/壓痛的情況時，應立即與其醫療照顧者聯絡。(參見【**警語及注意事項**】肝臟毒性)
- 應告知病人有可逆性後腦病變症候群(Posterior reversible encephalopathy syndrome)的風險。告知病人如果警覺力或行為改變，包含嗜睡或昏迷(恍惚)、痙攣、嘔吐，精神異常，包含神智不清、自覺力及說話能力降低、

以及視覺異常時，應立即與其醫療照顧者聯絡。(參見【**警語及注意事項**】可逆性後腦病變症候群)。

【包裝】 玻璃注射瓶裝，每 mL 含 38 mg 之 Gemcitabine HCl，每小瓶 6.0 毫升或 30.0 毫升，僅供單次使用。

【儲存】 儲存於攝氏 2°C~8°C，不可冷凍。

【有效期】 請見藥品外包裝及瓶身標示。

【藥商】  台灣東洋藥品工業股份有限公司

【地址】 台北市南港區園區街 3-1 號 3 樓

【服務電話】 0800-086-288

【製造廠】 台灣東洋藥品工業股份有限公司中壢廠

【地址】 桃園市中壢區中華路一段 838 號

「2019. 10. 03」