

健仕平"山德士"40毫克/毫升注射劑

Gemcitabine Sandoz 40mg/ml Concentrate for Solution for Infusion

衛署藥輸字 第 025899 號

限由醫師使用

版本日期 2024-10-04

1 性狀

1.1 有效成分及含量

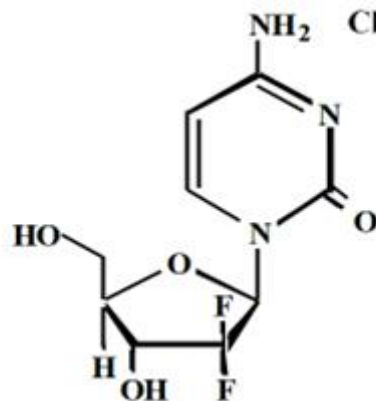
每毫升含有45.56毫克gemcitabine hydrochloride，相當於40毫克的主成分gemcitabine。

每5毫升瓶裝含有200毫克gemcitabine (as hydrochloride)。

每25毫升瓶裝含有1000毫克gemcitabine (as hydrochloride)。

每50毫升瓶裝含有2000毫克gemcitabine (as hydrochloride)。

本品(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)。化學結構為：



Gemcitabine HCl的化學式為 $C_9H_{11}F_2N_3O_4 \cdot HCl$ ，分子量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。

臨床上所使用的是供靜脈注射的無菌包裝。

為調整酸鹼值，可能會添加HCl及/或NaOH。

1.2 賦形劑

注射用水、稀釋鹽酸 (調整酸鹼度pH)

1.3 劑型

輸注用濃縮溶液。

1.4 藥品外觀

澄清、無色或幾乎無色之溶液。

pH: 2.0-2.8

2 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病人。

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。

說明：

- 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。

3 用法及用量

3.1 用法用量

3.1.1 卵巢癌

建議劑量及給藥方式

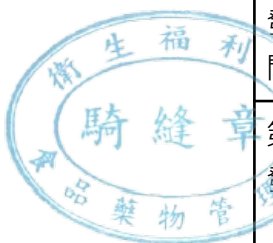
Gemcitabine的建議劑量為1000 mg/m²，於21天週期的第1、8天靜脈輸注gemcitabine 30分鐘。第一天輸注Gemcitabine後，再靜脈輸注Carboplatin AUC 4。請參閱Carboplatin仿單以獲取其他資訊。

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(5))。非血液不良反應之建議處理方式請見用法及用量(3.1.7)。

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 (x10 ⁶ /L)		血小板數 (x10 ⁶ /L)	全劑量之百分比
第1天	≥1500	且	≥100,000	100%
	<1500	或	<100,000	延遲治療週期
第8天	≥1500	且	≥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	• 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天的本品劑量永久地降為 $800 \text{ mg}/\text{m}^2$
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 $800 \text{ mg}/\text{m}^2$ ，僅於第1天輸注

3.1.2 乳癌

建議劑量及給藥方式

Gemcitabine的建議劑量為 $1250 \text{ mg}/\text{m}^2$ ，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 $175 \text{ mg}/\text{m}^2$ 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(5))。非血液不良反應之建議處理方式請見用法及用量(3.1.7)。

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 ($\times 10^6/L$)	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 75,000-99,999	75%
	700-999	且 $\geq 50,000$	50%
	< 1000	或 $< 50,000$	暫停給藥

3.1.3 非小細胞肺癌

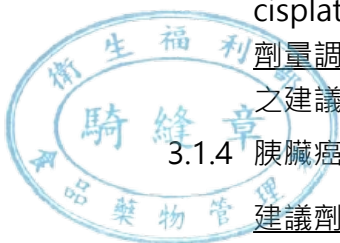
建議劑量及給藥方式

每4週為一週期的治療方式

Gemcitabine的建議劑量為 $1000 \text{ mg}/\text{m}^2$ ，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 $100 \text{ mg}/\text{m}^2$ 。

每3週為一週期的治療方式

Gemcitabine的建議劑量為 $1250 \text{ mg}/\text{m}^2$ ，於第1、8天靜脈輸注30分鐘給與Gemcitabine及



cisplatin療程；第1天輸注完本品後再靜脈給與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(5))。非血液不良反應之建議處理方式請見用法及用量(3.1.7)。

3.1.4 胰臟癌

建議劑量及給藥方式

Gemcitabine的建議劑量為1000 mg/ m² 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(5))。非血液不良反應之建議處理方式請見用法及用量(3.1.7)。

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癌發生骨髓抑制時，gemcitabine劑量調降基準

顆粒性白血球之絕對值 (x10 ⁶ /L)		血小板數 (x10 ⁶ /L)	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

3.1.5 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Gemcitabine1000 mg/m²，靜脈輸注30分鐘，每週期的第1天給與cisplatin 70 mg/m²。定義此四週週期為一治療療程。cisplatin的使用方法與水份補充，請參見其藥品仿單。

劑量調整 - 參見非小細胞肺癌及胰臟癌之劑量調整。

3.1.6 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。

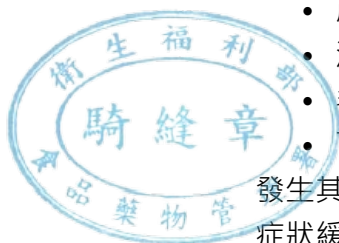
併用其他藥物：

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。每次給予化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。

3.1.7 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。

3.2 調製方式

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%生理食鹽水注射液或5%葡萄糖注射液。給藥時用0.9%生理食鹽水注射液或5%葡萄糖注射液進一步稀釋，最低濃度可低至0.1mg/ml。

配製後之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2°C~8°C的情況下可維持穩定24小時。配製後之Gemcitabine溶液不可冷凍，因為可能會形成結晶。

與點滴瓶或聚氯乙烯(PVC)材質之輸液袋及輸液套無不相容之情況發生。

3.3 特殊族群用法用量

小兒：Gemcitabine 對於兒童病人的療效與安全性尚未確立。

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

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

4 禁忌

對Gemcitabine 過敏的病人禁用本藥。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

5.1.1 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(參見藥物動力學特性(11))。

5.1.2 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。

5.1.3 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本品後兩週發生。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。(參見副作用/不良反應(8.2, 8.3))

5.1.4 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(參見副作用/不良反應(8.2))。應在Gemcitabine本品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。

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。

5.1.5 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本品或併用它種具潛在肝臟毒性藥物之病人(參見副作用/不良反應(8.2, 8.3))。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本品治療後，可能使原本肝功能不全的情形惡化。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。

5.1.6 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本品，或用藥期間懷孕，應告知病人對胎兒可能造成之危險。(參見特殊族群注意事項(6.1))

5.1.7 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粘膜炎，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。

5.1.8 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。

5.1.9 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。

5.1.10 嚴重皮膚不良反應 (Severe cutaneous adverse reactions, SCARs)

曾通報與Gemcitabine治療相關，且有可能是危及生命或致命的嚴重皮膚不良反應(SCARs)包含史蒂芬強森症候群(Stevens-Johnson syndrome, SJS)、毒性表皮溶解症(toxic epidermal necrolysis, TEN)，以及急性廣泛性發疹性膿疱症(acute generalized exanthematous pustulosis, AGEP)。應告知病人相關徵兆及症狀，並密切監測皮膚反應。若出現這些反應的徵兆及症狀，應立即停用Gemcitabine。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

懷孕—懷孕分級D。(參見警語及注意事項(5.1.6))。

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)，對胚胎具毒性，會造成畸胎(裂顎與骨骼形成不全)；給兔子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(5.1.6))。

6.2 哺乳

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，應根據藥物對母親的重要性決定應停止授乳或是停止用藥。

6.4 小兒

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10mg/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。

6.5 老年人

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。(參見藥物動力學特性(11))

6.6 肝功能不全

目前沒有研究肝功能不全病人使用Gemcitabine的臨床試驗。

6.7 腎功能不全

目前沒有研究腎功能不全病人使用Gemcitabine的臨床試驗。

6.8 其他族群

性別

性別會影響Gemcitabine之清除率(參見藥物動力學特性(11))。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。

7 交互作用

Gemcitabine未曾進行過藥物交互作用之研究。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

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(5.1.1))
- 骨髓抑制(參見警語及注意事項(5.1.2))
- 肺臟毒性及呼吸衰竭(參見警語及注意事項(5.1.3))
- 溶血性尿毒症候群(參見警語及注意事項(5.1.4))
- 肝臟毒性(參見警語及注意事項(5.1.5))
- 胚胎-胎兒毒性(參見警語及注意事項(5.1.6),特殊族群注意事項(6.1)及臨床前安全性資料(10.3))
- 惡化放射性治療的毒性(參見警語及注意事項(5.1.7))
- 毛細血管滲漏症候群(參見警語及注意事項(5.1.8))
- 可逆性後腦病變症候群 (Posterior reversible encephalopathy syndrome) (5.1.9)

8.2 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。

最常被通報與Gemcitabine治療有關的藥物不良反應包含：約60%的病人通報噁心，伴隨或不伴隨嘔吐，以及肝臟轉胺酶(AST/ALT)和鹼性磷酸酶升高；約50%的病人通報蛋白尿和血尿；10-40%的病人通報呼吸困難(肺癌病人的發生率最高)；約25%的病人有過敏性皮疹，其中10%的病人伴有搔癢。

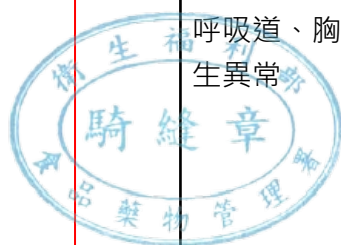
不良反應的頻率及嚴重程度會受劑量、輸注速率及給藥間隔而影響(參見警語及注意事項(5.1.1))。劑量限制的不良反應包含血小板、白血球和顆粒性白血球的下降(參見用法用量(3.1))。

臨床試驗數據

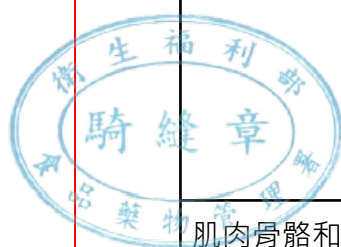
發生頻率定義為：非常常見Very common ($\geq 1/10$)、常見Common($\geq 1/100$ to $< 1/10$)、不常見Uncommon($\geq 1/1000$ to $< 1/100$)、罕見Rare($\geq 1/10,000$ to $< 1/1000$)、非常罕見Very Rare($< 1/10,000$)，以及未知(無法以現有資料估計)。

下表的不良反應和頻率是基於臨床試驗的數據。在每個頻率分組內，不良反應為依照嚴重程度遞減的順序呈現。

器官系統分類	頻率分組
感染和寄生蟲感染	常見 • 感染 未知 • 敗血症
血液和淋巴系統的異常	非常常見 • 白血球減少症 (嗜中性白血球減少症 第3級=19.3%；第4級=6%) 骨髓抑制通常為輕度至中度，且主要影響顆粒性白血球計數，參見警語及注意事項(5.1.2) • 血小板減少症 • 貧血 常見 • 嗜中性白血球減少症併發燒 非常罕見 • 血小板增多症 • 血栓性微血管病
免疫系統的異常	非常罕見 • 類過敏反應
代謝和營養方面的異常	常見 • 厭食症
神經系統的異常	常見 • 頭痛 • 失眠 • 嗜睡 不常見 • 臨床腦血管病變 非常罕見 • 可逆性後腦病變症候群(PRES)，參見警語及注意事項(5.1.9)
心臟方面的異常	不常見 • 心律不整，主要為上心室 • 心衰竭 罕見 • 心肌梗塞
血管的異常	罕見 • 低血壓 • 周邊血管炎及壞疽的臨床表徵 非常罕見 • 毛細血管滲漏症候群，參見警語及注意事項(5.1.8)



呼吸道、胸部和縱膈發生異常	非常常見 • 呼吸困難，通常是輕微的且無需治療即可迅速緩解 常見 • 咳嗽 • 鼻炎 不常見 • 間質性肺炎，參見警語及注意事項(5.1.3) • 支氣管痙攣，通常是輕微且暫時的，但可能需要非口服治療 罕見 • 肺水腫 • 成人呼吸壓迫症候群，參見警語及注意事項(5.1.3)
胃腸消化系統的異常	非常常見 • 嘔吐 • 噁心 常見 • 腹瀉 • 口炎及嘴部潰瘍 • 便秘 非常罕見 • 缺血性結腸炎
肝膽系統的異常	非常常見 • 肝臟轉胺酶(AST和ALT)及鹼性磷酸酶升高 常見 • 膽紅素增加 不常見 • 嚴重的肝毒性，包含肝衰竭及死亡 罕見 • 丙麩氨酸轉移酶(GGT)增加
皮膚和皮下組織產生異常	非常常見 • 過敏性皮炎，常伴隨搔癢 • 禿髮 常見 • 搔癢 • 出汗 罕見 • 嚴重皮膚反應，包含脫屑及大泡疹 • 潰瘍 • 囊泡和瘡的形成 • 鱗片狀剝落 非常罕見 • 毒性表皮溶解症



	• 史蒂芬強森症候群 未知 • 假性蜂窩性組織炎 • 急性廣泛性發疹性膿疱症
肌肉骨骼和結締組織方面的異常	常見 • 背痛 • 肌痛
腎臟和泌尿系統的異常	非常常見 • 血尿 • 輕微蛋白尿 不常見 • 腎衰竭，參見警語及注意事項(5.1.4) • 溶血性尿毒症候群，參見警語及注意事項(5.1.4)
全身性的障礙（如體溫改變）和投藥部位狀況	非常常見 • 類流感症狀，最常見的症狀為發燒、頭痛、寒顫、肌痛、無力及厭食。咳嗽、鼻炎、身體不適、盜汗及睡眠障礙也曾被通報過。 • 水腫/周邊水腫，包含面部水腫。停止治療後，水腫通常為可逆的。 常見 • 發燒 • 無力 • 寒顫 罕見 • 注射部位反應，主要是輕微的。
損傷、中毒和因醫療處置造成的併發症	罕見 • 放射線毒性，參見警語及注意事項(5.1.7) • 放射線回憶反應

使用單一藥物一

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事件^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、食欲不振、頭痛、咳嗽、發冷、肌肉疼痛、失眠、鼻炎、盜汗與不舒服 (19%)。少於1%的病人因類感冒症狀而停藥。
- 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(4))

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 $\geq 10\%$ 且發生率於Gemcitabine併用cisplatin治療組較高的不良反應(參見臨床試驗資料(12.3))。

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。

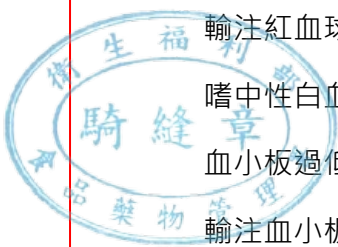
表六 Gemcitabine加cisplatin與cisplatin單一藥物用於非小細胞肺癌之隨機分配試驗中依病人發生率之不良反應，且於本品治療組發生率較高之不良反應(兩組之間的差異 $\geq 5\%$ (所有等級)或 $\geq 2\%$ (分級第3、4級))^a

本品加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

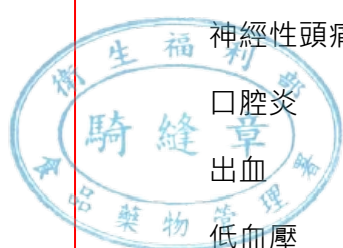
實驗室檢查^c

血液方面

貧血	89	22	3	67	6	1
----	----	----	---	----	---	---



輸注紅血球 ^c	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天給與Gemcitabine 1000mg/m²，第1天給與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天給與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。

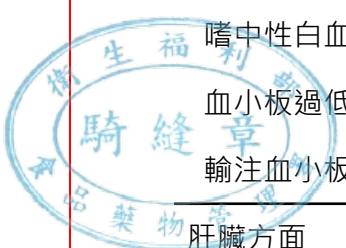
f 非實驗室檢驗數據是經評估可能與藥物有關後才予以分級。

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%且發生率於本品併用cisplatin治療組較高的不良反應(參見臨床試驗資料(12.3))。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

	本品加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 ^c						
血液方面						
貧血	88	22	0	77	13	2
輸注紅血球 ^c	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天給與Gemcitabine 1250mg/m²，第1天給與cisplatin 100mg/m²

^c N=57-63；所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 天以靜脈給與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 未收集疼痛的數據

- 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%。

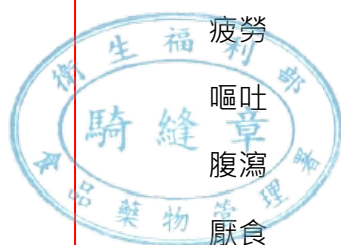
乳癌

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(參見臨床試驗資料(12.2))。

Gemcitabine併用paclitaxel組需要調降paclitaxel劑量的比例比單用paclitaxel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，且於本品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))

	本品併用Paclitaxel組 (N=262)			Paclitaxel組 (N=259)		
	所有等級	第三級	第四級	所有等級	第三級	第四級
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	3	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/咽頭炎	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)。

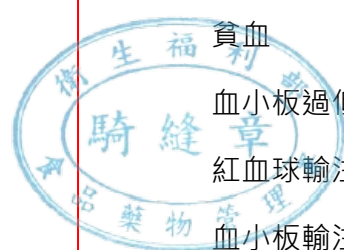
卵巢癌

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 $\geq 10\%$ 且發生率於Gemcitabine併用carboplatin治療組較高的不良反應 (參見臨床試驗資料(12.1))。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，且於本品治療組發生率較高之不良反應 (兩組之間的差異 $\geq 5\%$ (所有等級)或 $\geq 2\%$ (分級第3、4 級))

	本品併用Carboplatin組 (N=175)			Carboplatin組 (N=174)		
	所有等級	第三級	第四級	所有等級	第三級	第四級
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/咽頭炎	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 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% vs. 0.6%) 及皮膚起疹/脫屑(0.6% vs. 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組治療的病人無需調整劑量，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% vs. 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

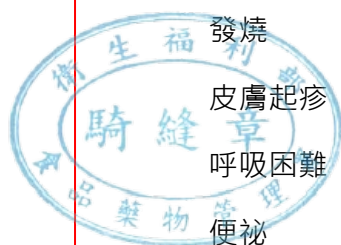
臨床試驗資料(12.5))。

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分級與表十相同，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)之比較臨床試驗不良反應依WHO 分級

WHO分級(發生率%)

	本品併用cisplatin組 ^a			MVAC組 ^b		
	所有等級	第三級	第四級	所有等級	第三級	第四級
實驗室檢查^b						
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	18			8		
肝臟方面						
ALT	29	1	0	28	2	0
AST	30	1	0	28	2	0
Alkaline Phosphatas	17	2	1	19	1	0
e						
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^c						
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天給與Gemcitabine 1000 mg/m²，每週期的第2天給與cisplatin 70 mg/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天給與methotrexate 30 mg/m²，每週期的第2、15、22天給與vinblastine 3 mg/m²，每週期的第2天給與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

8.3 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。

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、毛細血管滲漏症候群(參見警語及注意事項(5.1.8))。

皮膚－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(5.1.9))。

9 過量

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。

10 藥理特性

10.1 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代謝成具活性之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，只能再容許一個nucleotide加入增長中的DNA螺旋，最終導致細胞開始凋亡。

10.2 藥效藥理特性

參見作用機轉(10.1)。

10.3 臨床前安全性資料

致癌性、基因突變性與對生育力的傷害

本品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0.5mg/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，但當靜脈給與1.5mg/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；靜脈給與0.25mg/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。

11 藥物動力學特性

吸收及分佈

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50L/ m²；長時間輸注時，分佈體積增加至370L/ 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名接受放射線標定藥物之單次劑量1000 mg/m²/30分鐘輸注的病人進行Gemcitabine的分佈研究。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。

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 ^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

^a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，本品僅些微或不影響paclitaxel的藥物動力學(清除率和半衰期)，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，本品併用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。

12 臨床試驗資料

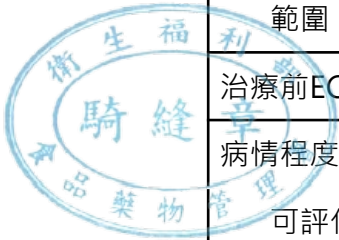
12.1 卵巢癌

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Gemcitabine1000mg/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本品治療。二組間之整體存活無顯著差異。

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

	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 (N=178)	Carboplatin (N=178)
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 ^a), 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)

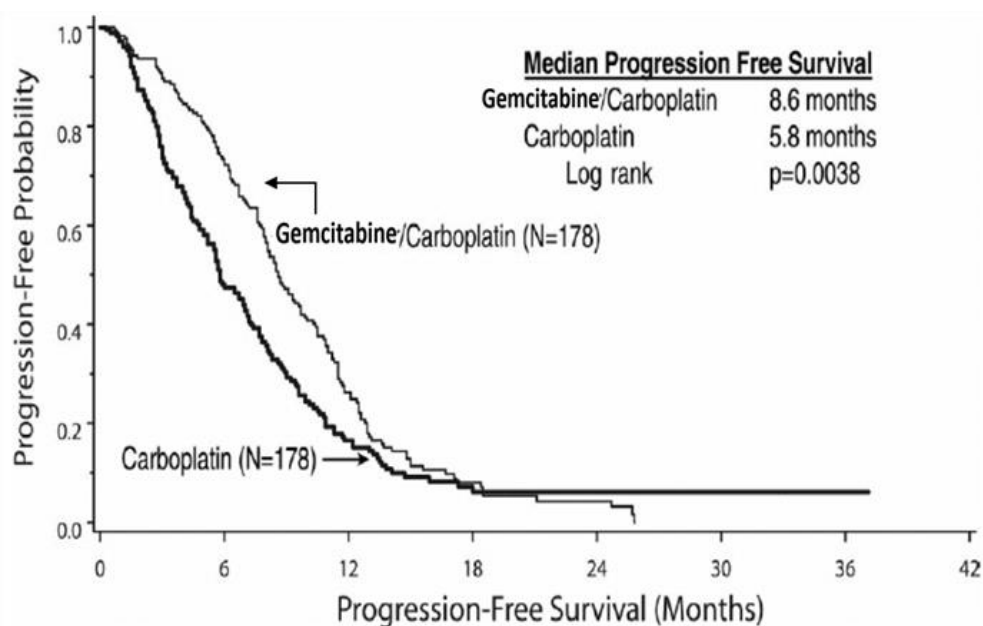
^c 卡方分配法(Chi Square)

^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 - 本品/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曲線圖表示本品併用Carboplatin組與Carboplatin組治療卵巢癌(N=356)之疾病無進展存活期。



12.2 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。

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

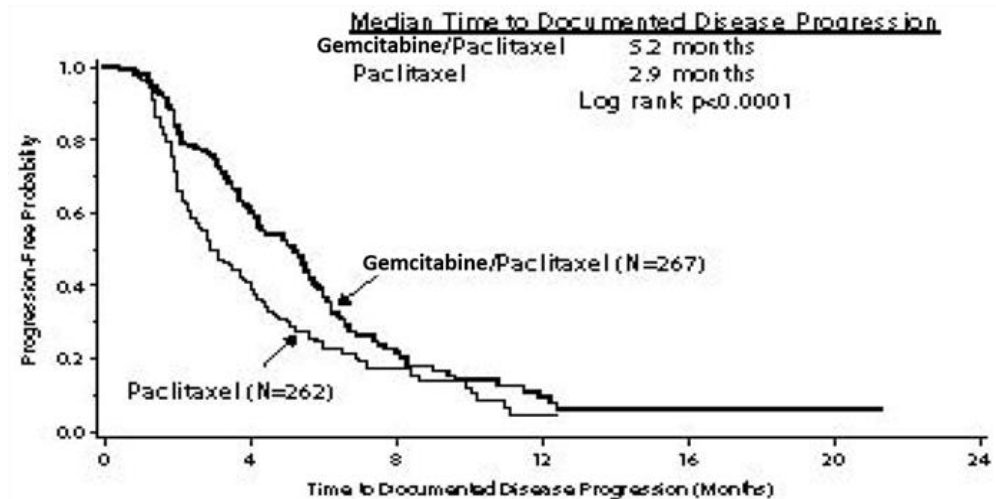
	Gemcitabine/Paclitaxel	Paclitaxel
隨機病人數目	267	262
病人基本資料		
年齡中位數, 年	53	52
範圍	26 to 83	26 to 75
轉移性疾病	97%	97%
治療前KPS指數 ^a ≥90	70%	74%
腫瘤數		
1-2	57%	59%
≥3	43%	41%
內臟性疾病	73%	73%
曾接受anthracycline治療	97%	96%
療效		
到病程惡化前之時間 ^b		
中位數	5.2	2.9
(95%信賴區間), 月	(4.2, 5.6)	(2.6, 3.7)
危險比率(95%信賴區間)	0.650 (0.524, 0.805)	
p-value	P<0.0001	
整體存活 ^c		
中位數	18.6	15.8
(95%信賴區間), 月	(16.5, 20.7)	(14.1, 17.3)
危險比率 (95%信賴區間)	0.86 (0.71, 1.04)	
p-value	沒有統計上的意義	
總體反應率 ^b	40.8%	22.1%
(95%信賴區間)	(34.9, 46.7)	(17.1, 27.2)
p-value	p<0.001	

^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

圖二 以Kaplan-Meier 曲線圖表示本品併用Paclitaxel組與paclitaxel組治療乳癌(N=529)之病程惡化前之時間。



12.3 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Gemcitabine1000 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。

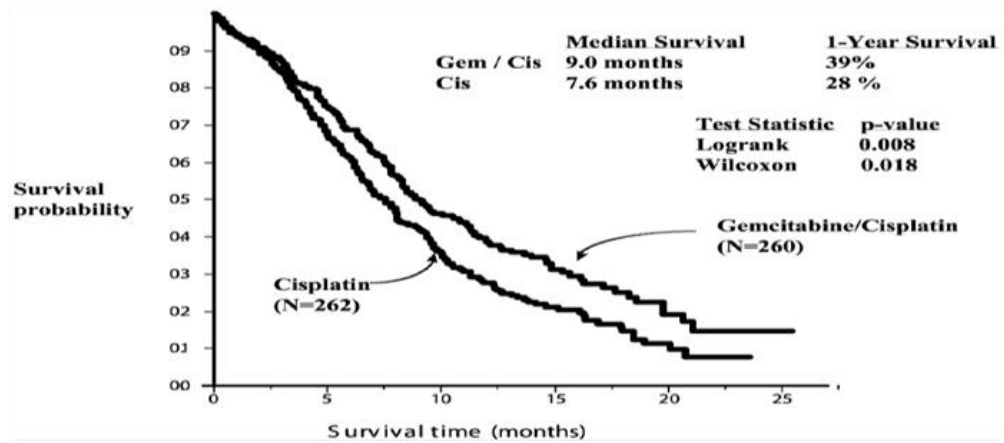
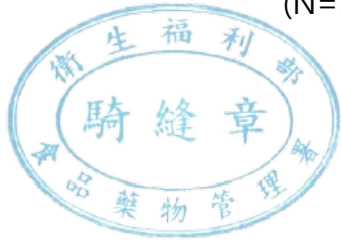
21 天為一週期

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)。

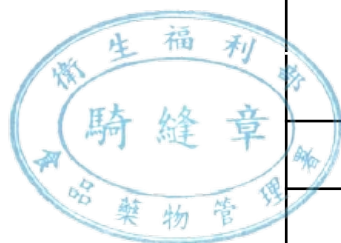
Gemcitabine加cisplatin組的中位存活期為8.7個月，etoposide加cisplatin組的中位存活期為7.0個月。病程惡化前之時間長短於本品加cisplatin組為5.0個月，etoposide 加cisplatin組為4.1個月(Log rank p=0.015, two-sided)。Gemcitabine加cisplatin組的客觀反應率為33%，etoposide加cisplatin組為14%(Fisher's Exact p=0.01, two-sided)。

圖三 Gemcitabine併用cisplatin與cisplatin組治療NSCLC之Kaplan-Meier存活曲線圖



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

試驗	每28天為一週期 ^a		每21天為一週期 ^b	
試驗組別	本品/cisplati n	Cisplati n	本品/cisplati n	Cisplatin/Etoposid e
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=0.0008		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 ^b	26%	10%	33%	14%
p-value ^f	P<0.001		p=0.01	

^a 28天為一週期- gemcitabine併用cisplatin組：本品1000mg/m²每28天之第1、8、15天給與，cisplatin100mg/m²第1天給與；Cisplatin單一藥物組：cisplatin 100mg/m²每28天之第1天給與。

^b 21天為一週期- gemcitabine併用cisplatin組：本品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。

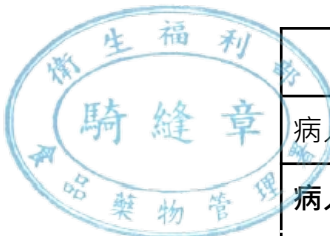
12.4 胰臟癌

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Gemcitabine1000 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Gemcitabine1000 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。

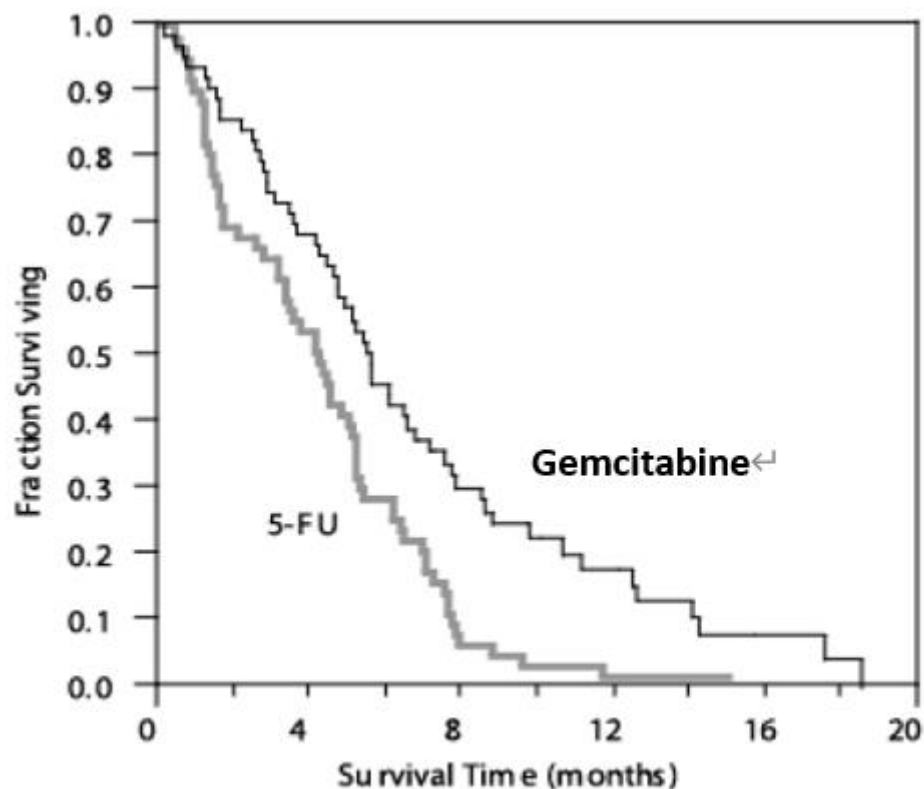
一個於美國與加拿大17個中心執行，收納126位病人之隨機分配試驗。兩組病人基本資料相似(參見表十六)。療效如表十六，整體存活如圖四。Gemcitabine組的病人在臨床效益反應、存活期、到病程惡化前之時間方面和隨機分配至接受5-FU組病人相比，有統計意義之改善。兩組均無可確定之客觀腫瘤反應率。

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%
	70%	68%
轉移性疾病	97%	97%
治療前KPS指數 ^a ≤70	70%	74%
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	5.7月	4.2月
(95%信賴區間)	(4.2, 5.6)	(2.6, 3.7)
p-value ^b	p=0.0009	
到病程惡化前之時間		
中位數	2.1月	0.9月
(95%信賴區間)	(1.9-3.4)	(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



圖四 胰臟癌 Kaplan-Meier 存活曲線圖

12.5 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，病人分別以本品併用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。

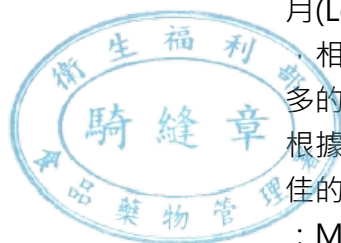
病人隨機以下列注射療程之一治療：

- 1) 以28天為一週期，每週期的第1、8、15天給與Gemcitabine 1000mg/m²，每週期的第2天給與cisplatin 70 mg/m²
- 2) 以28天為一週期，每週期的第1、15、22天給與methotrexate 30 mg/m²，每週期的第2、15、22天給與vinblastine 3 mg/m²，每週期的第2天給與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。

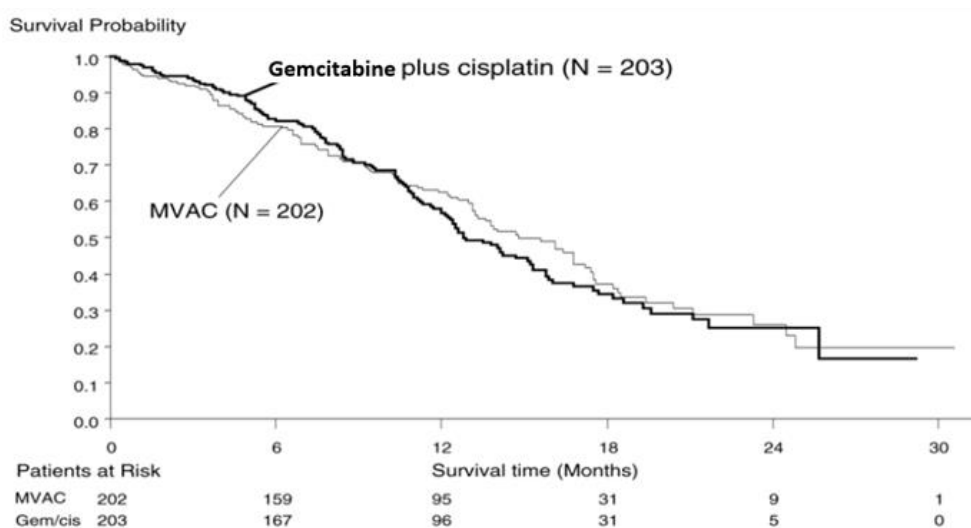
圖五為Kaplan-Meier存活曲線。Gemcitabine併用cisplatin組的中位存活期為12.8個月，相較於MVAC組的14.8個月(Logrank p=0.55)。比較病程惡化前之時間長短的中位時間，本品併用cisplatin組為7.4個月，MVAC組為7.6個月(Logrank p=0.84)。

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)。本品併用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。



月(Logrank $p=0.139$)。於本品併用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% $p=0.001$)。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)]。本品併用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% ($p=0.001$)。

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



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 the urothelium)之隨機臨床試驗

病人組別	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
病程為第四期	71%	76%



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 p=0.5
(95%信賴區間)	12.0-15.3	13.2-17.2
月		
一年存活率 (%)	56.9	62.4
病程惡化前之時間		
中位數, 月	7.4	7.6 p=0.84
(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 p=0.51
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 p=0.48
(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 p=0.14
(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分析道某事件發生之總時間差異。

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

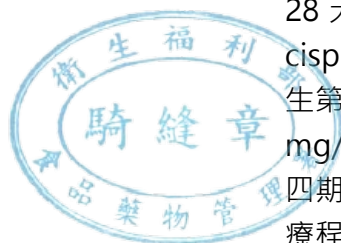
病人組別 (人數)	Gemcitabine併用cisplatin組 (203)	MVAC組 (202)
治療療程中位數	6	4
總治療療程	943	792
嗜中性白血球減少症(%)		
第3級	41	17
第4級	30	65
嗜中性白血球減少引起之敗血症(%)	1	11.9 p<0.001
發熱性嗜中性白血球減少症		
住院照護 ^a	9	49
住院天數 ^b	33	272
白血球生長激素 (%)	6	20
脫髮(%)		
第3/4級	11	55
口腔黏膜炎 (%)		
第3/4級	1	22 p=0.001
噁心嘔吐(%)		
第3/4級	22	21

^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，而於本品併用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天給與本品1000 mg/m²，每週期的第1天給與 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。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

5ml, 25ml, 50ml瓶裝。

13.2 效期

詳見外包裝。

13.3 儲存條件

原包裝存放於冰箱(2°C~8°C)。請勿冷凍。

若冷藏後發現產品有沉澱，回復室溫後稍加振搖應可再度溶解；如有變色或顆粒無法溶解，請勿使用。

首次開封後的穩定性：

研究證實在2°C~8°C以及室溫下 (15°C~25°C)，化學與物理穩定性可達14天。

但從微生物學的觀點而言，應立即使用本產品。如果不立即使用，使用者必須自行負責使用中的保存時間及條件。產品一般應保存在2°C~8°C下，且無法存放超過24小時，除非開封過程經良好管控並於檢驗合格的無菌環境下進行。

稀釋後的保存時間：

研究證實，加入5%葡萄糖或0.9%氯化鈉 (1.0 mg/ml、7.0 mg/ml及25 mg/ml)稀釋後，在2°C~8°C以及室溫下 (15°C~25°C)使用可維持28天的化學與物理穩定性。

但從微生物學的觀點而言，應立即使用本產品。如果不立即使用，使用者必須自行負責使用中的保存時間及條件。產品一般應保存在2°C~8°C下，且無法存放超過24小時，除非稀釋過程經良好管控並於檢驗合格的無菌環境下進行。

15 其他

文件編號：TWI-280824

製造廠

FAREVA Unterach GmbH

MONDSEESTRASSE 11, 4866 UNTERACH AM ATTERSEE,
AUSTRIA

藥商

台灣山德士藥業股份有限公司

臺北市中山區民生東路3段2號8樓