

健擇®注射劑

GEMZAR

1. 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 – GEMZAR 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 – GEMZAR 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。GEMZAR 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)] – GEMZAR 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。

2. 劑量與給藥方式

2.1 卵巢癌

建議劑量及給藥方式

GEMZAR 的建議劑量為 1000 mg/m²，於 21 天週期的第 1、8 天靜脈輸注 GEMZAR 30 分鐘。第一天輸注 GEMZAR 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 GEMZAR 劑量(見警語及注意事項(5.2))。非血液不良反應之建議處理方式請見劑量與給藥方式(2.7)。

表一: 卵巢癌治療，依治療日期發生骨髓抑制，GEMZAR 劑量調降基準

治療的日期	顆粒性白血球之絕對值 (x 10 ⁶ /L)	血小板數 (x 10 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，GEMZAR 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 GEMZAR 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	GEMZAR 劑量永久地降為 800 mg/m^2 ，僅於第 1 天輸注

2.2 乳癌

建議劑量及給藥方式

GEMZAR 的建議劑量為 1250 mg/m^2 ，於 21 天週期的第 1、8 天靜脈輸注 GEMZAR 30 分鐘，包含 paclitaxel。第一天輸注 GEMZAR 前，應先輸注 paclitaxel 175 mg/m^2 3 小時。

劑量調整: 若發生骨髓抑制，應依據表三調整 GEMZAR 劑量(見警語及注意事項(5.2))。非血液不良反應之建議處理方式請見劑量與給藥方式(2.7)。

表三: 乳癌治療，依治療日期發生骨髓抑制，GEMZAR 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 50,000-75,000	75%
	700-999	且 $\geq 50,000$	50%
	< 700	或 $< 50,000$	暫停給藥

2.3 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

GEMZAR 的建議劑量為 1000 mg/m^2 ，於第 1、8、15 天，靜脈輸注 30 分鐘給與 GEMZAR 及 cisplatin 療程；第 1 天輸注完 GEMZAR 後再靜脈給與 cisplatin 100 mg/m^2 。

每 3 週為一週期的治療方式

GEMZAR 的建議劑量為 1250 mg/m^2 ，於第 1、8 天靜脈輸注 30 分鐘給與 GEMZAR 及 cisplatin 療程；第 1 天輸注完 GEMZAR 後再靜脈給與 cisplatin 100 mg/m^2 。

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(5.2))。非血液不良反應之建議處理方式請見劑量與給藥方式(2.7)。

2.4 胰臟癌

建議劑量及給藥方式

GEMZAR 的建議劑量為 1000 mg/m^2 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 GEMZAR。

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(5.2))。非血液不良反應之建議處理方式請見劑量與給藥方式(2.7)。

使用 GEMZAR 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，GEMZAR 劑量之調降建議

顆粒性白血球之絕對值 (x10 ⁶ /L)	血小板數目(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

2.5 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 GEMZAR 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。

2.6 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：

GEMZAR 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 GEMZAR 1000 mg/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。

2.7 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 GEMZAR：

- 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 GEMZAR 50% 的劑量直到症狀緩解。掉髮、噁心或嘔吐不需調整劑量。

2.8 調配與投與注意事項

調配 GEMZAR 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 GEMZAR 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>

2.9 調配靜脈輸注液

GEMZAR 的建議稀釋液為不含防腐劑之 0.9% 生理食鹽水注射液。將 5 ml 的 0.9% 生理食鹽水注射液加入 200 mg 裝小瓶中，或將 25 ml 的 0.9% 生理食鹽水注射液加入 1 gm 裝小瓶中，溶解後 GEMZAR 的濃度為 38 mg/ml，完全抽出小瓶內之稀釋液時，裡面分別含 200 mg 及 1 gm 的 GEMZAR。給藥時將配製好之溶液用 0.9% 生理食鹽水注射液進一步稀釋，最低濃度可低至 0.1 mg/ml。

配製後之 GEMZAR 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 GEMZAR 溶液在 30°C 以下可維持穩定 24 小時。配製後之 GEMZAR 溶液不可冷藏，因為可能會形成結晶。

與點滴瓶或聚氯乙稀(PVC)材質之輸液袋及輸液套無不相容之情況發生。

3 劑型與含量

注射用：200 mg gemcitabine 或 1 g gemcitabine 為滅菌白色至灰白色凍晶粉末，單次使用小瓶包裝供配製用。

4 使用禁忌

對 gemcitabine 過敏的病人禁用本藥。反應包括全身性過敏反應(參見不良反應(6.1))。

5 警語及注意事項

5.1 與給藥時程相關的毒性

評估 GEMZAR 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：臨床上有意義的低血壓、嚴重的類流感症狀、骨髓抑制及無力。GEMZAR 的半衰期會因輸注時間長短而有影響(參見臨床藥理學(12.3))。參閱 GEMZAR 建議劑量(參見用法用量(2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6))。

5.2 骨髓抑制

單獨使用 GEMZAR 會抑制骨髓功能，臨床表現為嗜中性白血球減少症、血小板減少症及貧血，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 GEMZAR 的 979 位病人，分別有 25%，8% 及 5% 發生第 3、4 級的嗜中性白血球減少症、貧血及血小板減少症；使用 GEMZAR 併用其他藥物的病人分別有 48 至 71%，8 至 28% 及 5 至 55% 發生第 3、4 級的嗜中性白血球減少症、貧血及血小板減少症(參見不良反應(6.1))。在使用每一劑 GEMZAR 前，應取得全血球數(complete blood count, CBC)含分類數目與血小板數目。依照建議調整劑量(參見用法用量 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6))。

5.3 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、肺水腫及成人呼吸窘迫症候群(adult respiratory distress syndrome, ARDS)，都曾經被通報過。在某些案例中，即使停止 GEMZAR 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 GEMZAR 後兩週發生(參見不良反應(6.1, 6.2))。

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嚴重肺毒性的證據時，應永久停用 GEMZAR。

5.4 溶血性尿毒症候群 (Hemolytic Uremic Syndrome, HUS)

使用 GEMZAR 可能會發生溶血性尿毒症候群(HUS)，包含腎衰竭致死或需要透析。臨床試驗中，2429 名使用 GEMZAR 之病人中有 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(6.1))。GEMZAR 曾發生栓塞性微血管病變(非屬於 HUS)的嚴重案例(參見不良反應(6.2))。

應在開始 GEMZAR 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；嚴重血小板減少症；或腎衰竭(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 GEMZAR。即使停藥後，腎衰竭也可能無法恢復。

5.5 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 GEMZAR 或併用其它具潛在肝臟毒性藥物之病人(參見不良反應(6.1, 6.2))。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 GEMZAR 治療後，可能使原本肝功能不全的情形惡化。應在開始 GEMZAR 治療前及治療期間定期檢測肝功能。

發生嚴重肝臟毒性的病人應永久停用 GEMZAR。

5.6 胚胎毒性

根據動物資料及其藥物作用機轉，若懷孕婦女使用 GEMZAR，可能會對胎兒造成傷害。

Gemcitabine 對於小鼠及兔子有致畸胎性、胚胎毒性及胎兒毒性。

告知懷孕婦女對胎兒可能造成的潛在風險。告知具有生育能力的女性在接受 GEMZAR 治療期間及接受最後一劑的 6 個月內，應採取有效的避孕措施。告知具有生育能力的女性伴侶的男性病人，在接受 GEMZAR 治療期間至接受最後一劑的 3 個月內，應採取有效的避孕措施(參見特殊族群用藥(8.1、8.3))。

5.7 放射性治療之毒性惡化

GEMZAR 不建議與放射線治療併用。

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 GEMZAR 治療，Gemzar 投與劑量為 1000 mg/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 GEMZAR 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 GEMZAR 發生放射線回憶反應的報告。

5.8 毛細血管滲漏症候群 (Capillary Leak Syndrome, CLS)

曾有病人單獨使用 GEMZAR 或併用其他化學治療藥品發生毛細血管滲漏症候群(CLS)並造成嚴重後果的案例報告(參見不良反應(6.2))。治療期間若發生 CLS 應永久停用 GEMZAR。

5.9 可逆性後腦病變症候群 (Posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)

曾有病人單獨使用 GEMZAR 或併用其他化學治療藥品發生可逆性後腦病變症候群(PRES)(參見不良反應(6.2))。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。治療期間若發生 PRES 應永久停用 GEMZAR。

6 不良反應

下列具有臨床意義的不良反應在仿單中其它段落有相關說明：

- 過敏反應(參見禁忌症(4))
- 與給藥時程相關的毒性(參見警語及注意事項(5.1))
- 骨髓抑制(參見警語及注意事項(5.2))
- 肺臟毒性及呼吸衰竭(參見警語及注意事項(5.3))
- 溶血性尿毒症候群(參見警語及注意事項(5.4))
- 肝臟毒性(參見警語及注意事項(5.5))
- 放射性治療之毒性惡化(參見警語及注意事項(5.7))
- 毛細血管滲漏症候群(參見警語及注意事項(5.8))
- 可逆性後腦病變症候群(參見警語及注意事項(5.9))

6.1 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。

單一藥物

下表的數據來自於 979 名接受 GEMZAR 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，每次靜脈輸注時間為 30 分鐘，GEMZAR 的給與劑量為 800 mg/m² 至 1250

mg/m²。單獨使用 GEMZAR 最常見的不良反應(≥20%)有噁心/嘔吐、貧血、alanine aminotransferase (ALT)增加、aspartate aminotransferase (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、血小板減少症、呼吸困難及水腫。最常見第3或第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 增加及血小板減少症。979 名病人中大約有 10% 因使用 GEMZAR 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反應而停藥(如心肌梗塞、腦血管病變、心律不整及高血壓)，小於 1% 因貧血、血小板減少症、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、類流感症候群及水腫而停藥。

表五及表六列出 5 個臨床試驗中病人接受 GEMZAR 單一藥物治療多種不同惡性腫瘤病人之特定不良反應與實驗室檢驗異常之發生率。表六列出其它臨床有意義的不良反應。

表五：接受 GEMZAR 單一藥物之病人有≥10%發生特定不良反應^a

不良反應 ^b	GEMZAR ^c		
	所有等級(%)	第 3 級(%)	第 4 級(%)
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。

^cN=699-974；所有有實驗室或非實驗室檢查數據之病人。

表六：接受 GEMZAR 單一藥物之病人發生特定實驗室檢驗異常^a

實驗室檢驗異常 ^b	GEMZAR ^c		
	所有等級(%)	第 3 級(%)	第 4 級(%)
血液方面			
貧血	68	7	1
嗜中性白血球減少症	63	19	6
血小板減少症	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			
蛋白尿	45	<1	0
血尿	35	<1	0

BUN 增加	16	0	0
Creatinine 增加	8	<1	0

^a 分級按照世界衛生組織(WHO)。

^b 不論因果關係。

^c N=699-974；所有有實驗室或非實驗室檢查數據之病人。

其他不良反應包括如下：

- 輸血需要：需輸注紅血球(19%)；需輸注血小板(<1%)。
- 水腫：水腫(13%)、週邊水腫(20%)、與全身性水腫(<1%)。
- 類流感症狀：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/或不舒服(19%)。
- 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。

卵巢癌

表七及表八為一個隨機、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，GEMZAR 併用 carboplatin(n=175)和 carboplatin 單一藥物(n=174)的試驗(試驗 1)中，有關特定不良反應與實驗室檢驗異常，GEMZAR 治療病人發生率≥10%且 GEMZAR 併用 carboplatin 治療組有較高的發生率(參見臨床研究(14.1))。其他臨床上有意義的不良反應發生於<10%的病人，詳如表八。

病人比例：調整 carboplatin 劑量(1.8% versus 3.8%)；carboplatin 投藥因故省略(0.2% versus 0)；因不良反應而終止治療(11% versus 10%)，兩組比例相似。併用組有 10%的病人調整 GEMZAR 劑量，有 14%的 GEMZAR 病人投藥因故省略。

表七：試驗 1，接受 Gemcitabine 併用 Carboplatin 之病人有>10%發生不良反應且發生率高於接受 Carboplatin 單一藥物之病人(組間差異≥5%(所有級別)或≥2%(第3、4級))^a

不良反應 ^b	GEMZAR/Carboplatin (N=175)			Carboplatin (N=174)		
	所有等級 (%)	第3級 (%)	第4級 (%)	所有等級 (%)	第3級 (%)	第4級 (%)
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 CTC 第二版。

^b 不論因果關係。

表八：試驗 1，接受 Gemcitabine 併用 Carboplatin 之病人發生實驗室檢驗異常且發生率高於接受 Carboplatin 單一藥物之病人(組間差異≥5%(所有級別)或≥2%(第3、4級))^a

實驗室檢驗異常 ^b	GEMZAR/Carboplatin (N = 175)			Carboplatin (N = 174)		
	所有等級	第3級	第4級	所有等級	第3級	第4級

	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
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
血小板減少症	78	30	5	57	10	1
紅血球輸注 ^c	38	-	-	15	-	-
血小板輸注 ^c	9	-	-	3	-	-

^a分級根據 National Cancer Institute CTC 第二版。

^b不論因果關係。

^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。

GEMZAR 併用組需投與造血類藥物的頻率較高：白血球生長因子(24%與 10%)及紅血球生成素(7%與 3.9%)。

下列為臨床相關第 3 級與第 4 級的不良反應，在 GEMZAR 併用 carboplatin 組有較高的發生率：呼吸困難 (3.4% versus 2.9%)，發熱性嗜中性白血球減少症(1.1% versus 0)，出血事件(2.3% versus 1.1%)，運動神經病變 (1.1% versus 0.6%) 及皮膚起疹/脫屑 (0.6% versus 0)。

乳癌

表九及表十為一個隨機、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，GEMZAR 併用 paclitaxel (n=262)和 paclitaxel 單一藥物 (n=259)的試驗(試驗 2)中，有關特定不良反應與實驗室檢驗異常的發生率，GEMZAR 治療病人發生率≥10%且 GEMZAR 併用 paclitaxel 治療組有較高的發生率(參見臨床研究(14.2))。其他臨床上有意義的不良反應發生於<10%的病人，詳如表十。

GEMZAR 併用 paclitaxel 組需要調降 paclitaxel 劑量的比例比單用 paclitaxel 組高(5% versus 2%)。Paclitaxel 投藥因故省略的次數(<1%)、因不良反應而停止治療的病人比例(7% versus 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。

表九：試驗 2，接受 Gemcitabine 併用 Paclitaxel 之病人發生特定不良反應且發生率高於接受 Paclitaxel 單一藥物之病人(組間差異≥5% (所有級別)或≥2% (第 3、4 級))^a

不良反應 ^b	GEMZAR/Paclitaxel (N=262)			Paclitaxel (N=259)		
	所有等級 (%)	第3級 (%)	第4級 (%)	所有等級 (%)	第3級 (%)	第4級 (%)
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
發熱性嗜中性白血球減少症	6	5	<1	2	1	0

^a 分級根據 National Cancer Institute CTC 第二版。

^b 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：試驗 2，接受 Gemcitabine 併用 Paclitaxel 之病人有 > 10% 發生特定實驗室檢驗異常且發生率高於接受 Paclitaxel 單一藥物之病人(組間差異 $\geq 5\%$ (所有級別) 或 $\geq 2\%$ (第 3、4 級))^a

實驗室檢驗異常 ^b	GEMZAR/Paclitaxel (N = 262)			Paclitaxel (N = 259)		
	所有等級 (%)	第3級 (%)	第4級 (%)	所有等級 (%)	第3級 (%)	第4級 (%)
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
血小板減少症	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

^a 分級按照美國國家癌症研究所 CTC 版本 2.0。

^b 不論因果關係。

與臨床相關第 3 級或第 4 級的呼吸困難，在 GEMZAR 併用 paclitaxel 組比 paclitaxel 組發生率高 (1.9% versus 0)。

非小細胞肺癌：

表十一及表十二為一個隨機、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 GEMZAR 併用 cisplatin (n=260) 和 cisplatin 單一藥物 (n=262) 的比較試驗(試驗 3)中，有關特定不良反應與實驗室檢驗異常的發生率，GEMZAR 治療病人發生率 $\geq 10\%$ 且

GEMZAR 併用 cisplatin 治療組有較高的發生率(參見臨床研究(14.3))。

隨機接受 GEMZAR 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% versus 16%)、因不良反應停藥(15% versus 8%)及病人住院(36% versus 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(3% versus <1%)、敗血症(4% versus 1%)、第 3 級以上之心律不整(3% versus <1%)的發生率於 GEMZAR 併用 cisplatin 組均高於單獨使用 cisplatin 組。兩種藥物的併用有較多的骨髓抑制作用，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。

表十一：試驗 3，接受 Gemcitabine 併用 Cisplatin 之病人有 ≥10% 發生特定不良反應且發生率高於接受 Cisplatin 單一藥物之病人(組間差異 ≥ 5% (所有級別)或 ≥ 2% (第 3、4 級))^a

不良反應 ^b	GEMZAR/Cisplatin ^c			Cisplatin ^d		
	所有等級 (%)	第 3 級 (%)	第 4 級 (%)	所有等級 (%)	第 3 級 (%)	第 4 級 (%)
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 非實驗室檢驗事件是經評估可能與藥物有關後才予以分級。

^c N=217-253；所有有實驗室或非實驗室檢查數據之 GEMZAR/cisplatin 組病人。

^d N=213-248；所有有實驗室或非實驗室檢查數據之 cisplatin 組病人。

表十二：試驗 3，接受 Gemcitabine 併用 Cisplatin 之病人有 > 10% 發生特定實驗室檢驗異常且發生率高於接受 Cisplatin 單一藥物之病人(組間差異 ≥ 5% (所有級別)或 ≥ 2% (第 3、4 級))^a

實驗室檢驗異常 ^b	GEMZAR/Cisplatin ^c			Cisplatin ^d		
	所有等級 (%)	第 3 級 (%)	第 4 級 (%)	所有等級 (%)	第 3 級 (%)	第 4 級 (%)
血液方面						
貧血	89	22	3	67	6	1
血小板減少症	85	25	25	13	3	1
嗜中性白血球減少症	79	22	35	20	3	1

淋巴球減少症	75	25	18	51	12	5
紅血球輸注 ^e	39	-	-	13	-	-
血小板輸注 ^e	21	-	-	<1	-	-
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						
Creatinine 增加	38	4	<1	31	2	<1
蛋白尿	23	0	0	18	0	0
血尿	15	0	0	13	0	0
其他檢驗值						
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

^a 分級按照美國國家癌症研究所 CTC。

^b 不論因果關係。

^c N=217-253；所有有實驗室或非實驗室檢查數據之 GEMZAR/cisplatin 組病人。

^d N=213-248；所有有實驗室或非實驗室檢查數據之 cisplatin 組病人。

^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。

表十三及表十四為一個隨機、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 GEMZAR 併用 cisplatin (n=69) 和 etoposide 併用 cisplatin (n=66) 的試驗(試驗 4)中，有關特定不良反應與實驗室檢驗異常，GEMZAR 治療病人發生率≥10%且 GEMZAR 併用 cisplatin 治療組有較高的發生率(參見臨床研究(14.3))。其他臨床上有意義的不良反應詳如下表十四。

接受 GEMZAR 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；GC 組為 81%，EC 組為 68%。因不良反應而住院的病人比例，在 GC 組為 22%，EC 組為 27%。因不良反應而停藥的病人比例在 GC 組中較高(14% versus 8%)。因發生發熱性嗜中性白血球減少症而住院的病人比例在 GC 組中較低(7% versus 12%)。GC 組有一例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。

表十三：試驗 4，接受 Gemcitabine 併用 Cisplatin 之病人發生特定不良反應^a

不良反應 ^b	GEMZAR/Cisplatin ^c			Etoposide/Cisplatin ^d		
	所有等級 (%)	第 3 級 (%)	第 4 級 (%)	所有等級 (%)	第 3 級 (%)	第 4 級 (%)
噁心、嘔吐	96	35	4	86	19	7
脫髮	77	13	0	92	51	0
感覺異常	38	0	0	16	2	0
感染	28	3	1	21	8	0
口腔炎	20	4	0	18	2	0
腹瀉	14	1	1	13	0	2
水腫 ^e	12	-	-	2	-	-
紅疹	10	0	0	3	0	0
出血	9	0	3	3	0	3

發燒	6	0	0	3	0	0
嗜睡	3	0	0	3	2	0
類流感症候群 ^e	3	-	-	0	-	-
呼吸困難	1	0	1	3	0	0

^a 分級按照世界衛生組織(WHO)。

^b 非實驗室檢驗事件是經評估可能與藥物有關後才予以分級。未收集疼痛數據。

^c N=67-69；所有實驗室或非實驗室檢查數據之 GEMZAR/cisplatin 組病人。

^d N=57-63；所有實驗室或非實驗室檢查數據之 Etoposide/cisplatin 組病人。

^e 類感冒症候群與水腫未經過分級。

表十四：試驗 4，接受 Gemcitabine 併用 Cisplatin 之病人發生特定實驗室檢驗異常^a

實驗室檢驗異常 ^b	GEMZAR/Cisplatin ^c			Etoposide/Cisplatin ^d		
	所有等級 (%)	第 3 級 (%)	第 4 級 (%)	所有等級 (%)	第 3 級 (%)	第 4 級 (%)
血液方面						
貧血	88	22	0	77	13	2
嗜中性白血球減少症	88	36	28	87	20	56
血小板減少症	81	39	16	45	8	5
紅血球輸注 ^e	29	-	-	21	-	-
血小板輸注 ^e	3	-	-	8	-	-
肝臟方面						
Alkaline Phosphatase 增加	16	0	0	11	0	0
ALT 增加	6	0	0	12	0	0
AST 增加	3	0	0	11	0	0
腎臟方面						
血尿	22	0	0	10	0	0
蛋白尿	12	0	0	5	0	0
BUN 增加	6	0	0	4	0	0
Creatinine 增加	2	0	0	2	0	0

^a 分級按照世界衛生組織(WHO)。

^b 不論因果關係。

^c N=67 - 69；所有有實驗室或非實驗室檢查數據之 GEMZAR/cisplatin 組病人。

^d N=57 - 63；所有有實驗室或非實驗室檢查數據之 Etoposide/cisplatin 組病人。

^e 輸注比例不屬於 WHO 分級之項目。

膀胱癌 [轉移性泌尿道移行上皮細胞癌(TCC of the Urothelium)]

GEMZAR 併用 cisplatin 組與 MVAC 組的比較試驗，63% GEMZAR 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，GEMZAR 併用 cisplatin 組為 8%，MVAC 組為 12%。治療相關的死亡比例，GEMZAR 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，GEMZAR 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，GEMZAR 併用 cisplatin 組明顯少於 MVAC 組 (30% vs. 65%)。第 3、4 級貧血的發生率，GEMZAR 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，GEMZAR 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 GEMZAR 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 GEMZAR 併用時，臨床上發生顯著血液毒性。(參見臨床研究欄)。

表十五為 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 GEMZAR 併用 cisplatin 組或 MVAC 組隨機治療的試驗數據，其不良反應之 WHO 分級與表十五相同，也包括 NCI 常見毒性準則(Common Toxicity Criteria)分級的 Neuro Hearing 不良反應。

表十五：以 GEMZAR 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 (發生率%)

	GEMZAR 併用 Cisplatin ^a			MVAC ^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。

^aN=191-200;所有以 GEMZAR 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。

^bN=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不論因果關係。

^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。

6.2 上市後經驗：

下列不良反應經確認發生於 GEMZAR 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。

- 血液和淋巴系統：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)、肺嗜酸性白血球增生
- 神經系統：可逆性後腦病變症候群 (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)

7 藥物交互作用

GEMZAR 未曾進行過藥物交互作用之研究。

8 特殊族群用藥

8.1 懷孕

風險摘要

根據動物資料及其藥物作用機轉，若給予懷孕婦女 GEMZAR，可能會造成胎兒傷害(參見臨床藥理學(12.1))。目前關於 GEMZAR 用於懷孕女性中的資料並不充份。Gemcitabine 在動物生殖試驗中，對小鼠及兔子有致畸胎性、胚胎毒性及胎兒毒性(請見資料)。告知懷孕女性可能對胎兒造成風險(參見特殊族群用藥(8.3))。

美國一般大眾人口中，估計在臨床上認定的懷孕過程中會發生重大出生後缺陷及流產的背景，其風險分別為 2-4% 及 15-20%。

資料

動物資料

Gemcitabine 對於小鼠具有胚胎毒性。給與懷孕小白鼠 1.5 毫克/公斤/天的 gemcitabine 每日劑量時[約為依據體表面積(BSA)給予 1000 mg/m² 臨床劑量時約 0.005 倍]，會增加畸胎(裂顎與骨骼形成不全)發生率。Gemcitabine 在兔子當中具胚胎毒性和胎兒毒性。給與懷孕兔子 0.1 mg/kg/day 的 gemcitabine 每日劑量時[約為依據體表面積(BSA)給予 1000 mg/m² 臨床劑量時約 0.002 倍]，會造成胎兒毒性(胎兒存活減少、每胎的活胎數目減少及發育遲緩)，以及增加畸胎(肺動脈融合與沒有膽囊)發生率。

8.2 哺乳

風險摘要

目前未有相關於GEMZAR或其代謝物進入人類乳汁、對於哺乳嬰兒之作用或對於製造乳汁之作用的資料。由於GEMZAR可能使哺乳嬰兒具有發生嚴重不良反應的風險，因此應告知女性病人於GEMZAR治療期間以及接受最後一劑治療之後持續至少1週不可哺乳。

8.3 具有生育能力的男性與女性

懷孕檢測

開始使用GEMZAR前應確認具生育能力女性的懷孕狀態(參見特殊族群用藥(8.1))。

避孕

給予懷孕婦女GEMZAR可能對胎兒造成傷害(參見特殊族群用藥(8.1))。

女性

由於可能的遺傳毒性，建議具有生育能力女性在接受GEMZAR治療期間到最後一劑GEMZAR後6個月期間，使用有效的避孕措施。

男性

由於可能的遺傳毒性，建議具有生育能力女性伴侶的男性在接受GEMZAR治療期間到最後一劑GEMZAR後3個月期間，使用有效的避孕措施(參見非臨床毒理學(13.1))。

不孕

男性

根據動物試驗的結果，有生育能力的男性若使用GEMZAR，生育力可能損害(參見非臨床毒理學(13.1))。目前尚不清楚這些對生育的影響是否可逆。

8.4 兒童病人

GEMZAR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。GEMZAR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週療程。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。

8.5 老年病人

以GEMZAR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級的血小板減少症較常見於老年病人。一個卵巢癌隨機分組臨床試驗(試驗1)，共有175位女性病人接受GEMZAR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(參見用法用量(2.1))。年齡會影響GEMZAR之清除率，然而並沒有病人需要依年齡調整劑量的建議(參見臨床藥理學(12.3))。

8.6 性別

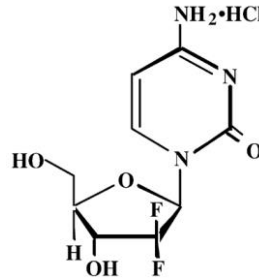
GEMZAR的清除率在女性會降低(參見臨床藥理學(12.3))。在GEMZAR單一藥物治療的臨床試驗中，女性，尤其是老年女性，較不會繼續下一個治療週期，也較易發生第3、4級嗜中性白血球減少症及血小板減少症的情況(參見用法用量(2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6))。

10 用藥過量

沒有已知的解毒劑可治療gemcitabine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5700 mg/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。若疑似有用藥過量，應以適當的血球計數監測並在必要時提供支持療法。

11 概說

Gemcitabine 是一種核苷代謝抑制劑，Gemcitabine hydrochloride 為 2'-deoxy-2', 2'-difluorocytidine monohydrochloride (β 型異構物)，化學結構為：



Gemcitabine hydrochloride 的化學式為 $C_9H_{11}F_2N_3O_4 \cdot HCl$ ，分子量 299.66 g/mol。Gemcitabine hydrochloride 可溶於水，微溶於甲醇，幾不溶於乙醇及極性有機溶劑。GEMZAR (gemcitabine) 為無菌白色至灰白色凍晶粉末供藥，為 200 mg 和 1 g 單劑小瓶僅供靜脈注射使用。每支 200 mg 小瓶中，含有 200 mg 之 gemcitabine (相當於 227.7 mg gemcitabine hydrochloride)、200 mg 甘露醇與 12.5 mg 醋酸鈉。每支 1 g 小瓶中，含有 1 g 之 gemcitabine (相當於 1.139 g gemcitabine hydrochloride)、1 g 甘露醇與 62.5 mg 醋酸鈉。為調整酸鹼值，可能會添加 hydrochloric acid 及/或 sodium hydroxide。

12 臨床藥理學

12.1 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。

12.3 藥物動力學

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 至 285 分鐘)病人的數據得到的藥物動力學參數。GEMZAR 總劑量在 500 mg/m² 至 3600 mg/m² 之間。

分佈

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。

排除

代謝

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終期半衰期介於 1.7 至 19.4 小時之間。

排泄

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% 至 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。

特殊族群

老年病人

Gemcitabine 的清除率受年齡的影響。老年病人皆因較低的清除率而有較高的濃度。因為病人特性或是輸注時間不同導致之清除率與分佈體積的差異，造成半衰期與血漿濃度的變化。表十六顯示不同年齡、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。

表十六：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 至 94 分鐘，長時間輸注的半衰期為 245 至 638 分鐘，反應出較長的輸注時間會增加分佈體積。

男性與女性病人

相較於男性病人，女性的清除率較低以及半衰期較長，如表十六所示。

腎功能不全的病人

並未對腎功能降低的病人進行 gemcitabine 臨床試驗。

肝功能不全的病人

並未對肝功能降低的病人進行 gemcitabine 臨床試驗。

藥物交互作用試驗

非小細胞肺癌病人併用 GEMZAR(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。非小細胞肺癌病人之試驗結果顯示，與單一藥物治療比較，GEMZAR 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。

轉移性乳癌病人的數據顯示，GEMZAR 對於 paclitaxel 的藥物動力學(清除率與半衰期)影響很小或無影響，而且 paclitaxel 對於 gemcitabine 的藥物動力學影響很小或無影響。

13 非臨床毒理學

13.1 致癌性、基因突變性與對生育力的傷害

GEMZAR 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[依據體表面積(BSA)給予 1000 mg/m² 臨床劑量的 1/700]造成：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 1.5 mg/kg/day 的劑量時(依據體表面積 BSA 給予 1000 mg/m² 臨床劑量的 1/200)，出現對母鼠之毒性；靜脈給與 0.25 mg/kg/day 的劑量時(依據體表面積 BSA 給予 1000 mg/m² 臨床劑量的 1/1300)，出現胎兒毒性或胚胎之死亡。

14 臨床研究

14.1 卵巢癌

一個隨機分組臨床試驗(試驗 1)，評估 GEMZAR 治療晚期(advanced)卵巢癌病人的療效，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 GEMZAR 1000 mg/m²，第 1 天輸注 GEMZAR 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)。主要療效終點指標為疾病無進展存活期(progression free survival, PFS)。

一共納入 356 位病人。表十七為基本資料與基期特徵。

療效結果如表十八及圖一所示。增加 GEMZAR 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。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 GEMZAR 治療。二組間之整體存活無顯著差異。

表十七：試驗 1 之基期基本資料與臨床特徵

	GEMZAR/Carboplatin (N=178)	Carboplatin (N=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 個月	40%	40%
> 12 個月	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%

^aGEMZAR 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)

^bGEMZAR 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。

表十八：試驗 1 之療效結果

療效參數	GEMZAR/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)，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 與 PRNM ^e	32.6%	24.7%
獨立評估總體反應率 ^f	46.3%	35.6%
p-value ^e	p=0.11	
CR ^d	9.1%	4.0%
PR 與 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)。

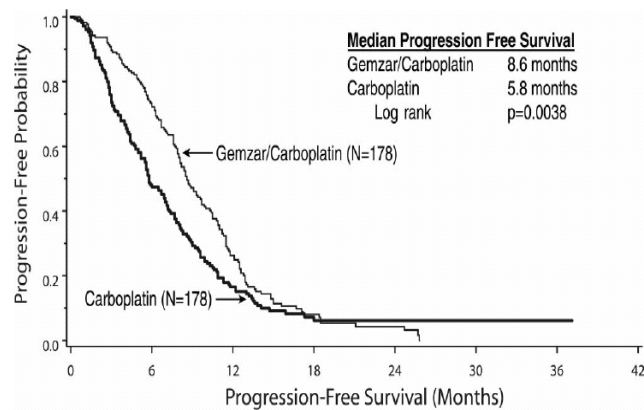
^c 卡方分配法(Chi Square)。

^d CR=完全反應。

^d PR 與 PRNM=部分反應與部分反應且無法測量的疾病(Partial response with partial response, non-measurable disease)。

^f 獨立評估之病人數 --GEMZAR/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：試驗 1 無惡化存活期之 Kaplan-Meier 曲線圖



14.2 乳癌

GEMZAR 的療效在一個多國、隨機分組、開放標記臨床試驗(試驗 2)，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 GEMZAR 1250 mg/m²，第 1 天輸注 GEMZAR 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)。主要療效終點指標為病程惡化前之時間。

總共有 529 位病人進入試驗。治療組間的基本資料與基期特徵彼此類似(表十九)。

療效如表二十及圖二。GEMZAR 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。

表十九：試驗 2 之基期基本資料與臨床特徵

	GEMZAR/Paclitaxel (N=267)	Paclitaxel (N=262)
年齡中位數，年	53	52
範圍	26 至 83	26 至 75
轉移性疾病	97%	97%
治療前 KPS 指數 ^a ≥ 90	70%	74%
腫瘤部位數		
1-2	57%	59%
≥ 3	43%	41%
內臟性疾病	73%	73%
曾接受 anthracycline 治療	97%	96%

^a Karnofsky Performance Status。

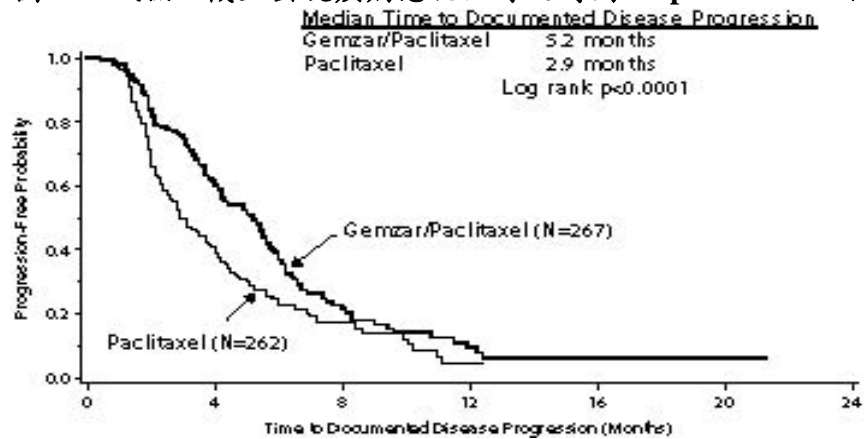
表二十：試驗 2 之療效結果

療效參數	GEMZAR/Paclitaxel (N = 267)	Paclitaxel (N = 262)
截至出現疾病惡化紀錄的時間^a		
中位數(95%信賴區間)，月	5.2 (4.2, 5.6)	2.9 (2.6, 3.7)
危險比(95%信賴區間)	0.650 (0.524, 0.805)	
p 值	p < 0.0001	
整體存活期^b		
中位數(95%信賴區間)，月	18.6 (16.5, 20.7)	15.8 (14.1, 17.3)
危險比(95%信賴區間)	0.86 (0.71, 1.04)	
p 值	不顯著	
整體反應率	40.8%	22.1%
(95%信賴區間)	(34.9, 46.7)	(17.1, 27.2)
p 值	p < 0.0001	

^a 此處根據預先指定的演算法，將主持人與獨立評估委員會之評估結果協調一致。

^b 根據 ITT 族群。

圖二：試驗 2 截至出現疾病惡化紀錄之時間 Kaplan-Meier 曲線



14.3 非小細胞肺癌

在兩個隨機分配、多中心的臨床試驗中評估 GEMZAR 的療效。

試驗 3: 28 天為一週期

一個多國，隨機分配的臨床試驗(試驗 3)比較 GEMZAR 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。病人隨機分配接受以 28 天為一週期，每週期的第 1、8、15 天給與 GEMZAR 1000 mg/m²，第 1 天給與 GEMZAR 後給與 cisplatin 100 mg/m² (n = 260) 或以 28 天為一週期中的第 1 天給與 cisplatin 100 mg/m² (n = 262)。主要療效結果指標為整體存活。

一共納入 522 位病人。表二十一為基本資料和基期特徵，兩組的資料相似，除了在非小細胞肺癌組織學型態方面不均衡，cisplatin 組有 48% 為腺癌，GEMZAR 併用 cisplatin 組有 37% 為腺癌。療效結果呈現如表二十二及圖三。

試驗 4: 21 天為一週期

一個多中心，隨機分配(1:1)，以患有第 IIIb 或第 IV 期之非小細胞肺癌病人進行的試驗(試驗 4)。病人隨機分配接受以 21 天為一週期，在每週期的第 1、8 天給與 GEMZAR 1250 mg/m²，第 1 天給與 GEMZAR 後給與 cisplatin 100 mg/m² 或以每 21 天為一週期中的第 1、2、3 天靜脈給與 etoposide 100 mg/m²，並於第 1 天給與 cisplatin 100 mg/m²。主要療效結果指標為反應率。

一共納入 135 位病人。表二十一為基本資料和基期特徵的總結。療效結果如表二十二。兩組間存活時間之長短無顯著差異。GEMZAR 併用 cisplatin 組的中位存活期為 8.7 個月，etoposide 併用 cisplatin 組的中位存活期為 7 個月。病程惡化前之時間長短於 GEMZAR 併用 cisplatin 組為 5 個月，etoposide 併用 cisplatin 組為 4.1 個月 (Log rank $p=0.015$, two-sided)。GEMZAR 併用 cisplatin 組的客觀反應率為 33%，etoposide 併用 cisplatin 組為 14% (Fisher's Exact $p=0.01$, two-sided)。

表二十一：試驗 3 與試驗 4 之基期基本資料與臨床特徵

試驗	每 28 天為一週期(試驗 3)		每 21 天為一週期(試驗 4)	
	GEMZAR/Cisplatin (N=260)	Cisplatin (N=262)	GEMZAR/Cisplatin (N=69)	Etoposide/ Cisplatin (N=66)
男性	70%	71%	93%	92%
年齡中位數，年	62	63	58	60
範圍	36 至 88	35 至 79	33 至 76	35 至 75
第 IIIA 期	7%	7%	N/A ^a	N/A ^a
第 IIIB 期	26%	23%	48%	52%
第 IV 期	67%	70%	52%	49%
治療前之 KPS 指數 ^b 70 至 80	41%	44%	45%	52%
治療前之 KPS 指數 ^b 90 至 100	57%	55%	55%	49%

^a N/A 不適用。

^b Karnofsky Performance Status。

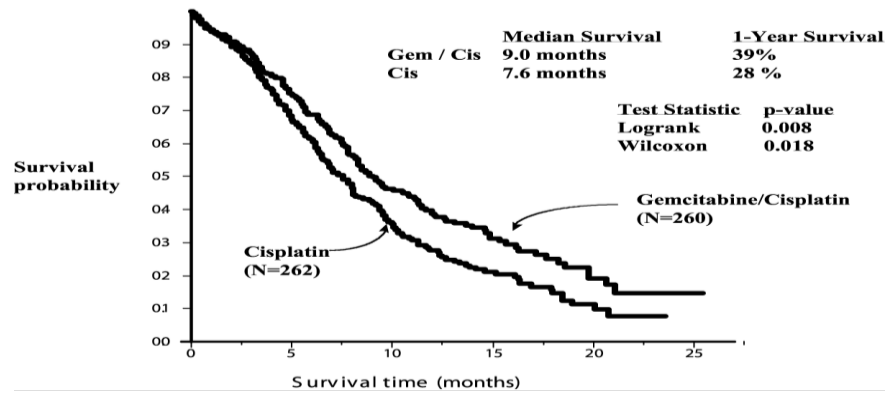
表二十二：試驗 3 與試驗 4 之療效結果

試驗	每 28 天為一週期(試驗 3)		每 21 天為一週期(試驗 4)	
	GEMZAR/Cisplatin (N=260)	Cisplatin (N=262)	GEMZAR/Cisplatin (N=69)	Etoposide /Cisplatin (N=66)
存活期				
中位數(95%信賴 區間 ^a)，月	9.0 (8.2, 11.0)	7.6 (6.6, 8.8)	8.7 (7.8, 10.1)	7.0 (6.0, 9.7)
p-value ^a	p=0.008		p=0.18	
到病程惡化前之時間				
中位數(95%信賴 區間 ^a)，月	5.2 (4.2, 5.7)	3.7 (3.0, 4.3)	5.0 (4.2, 6.4)	4.1 (2.4, 4.5)
p-value ^b	P=0.009		p=0.015	
腫瘤反應率	26%	10%	33%	14%
p-value ^b	P<0.0001		p=0.01	

^a CI = 信賴區間。

^b 二項式比率差異的 p 值雙側費雪精確檢定；事件發生時間分析的對數等級檢定。

圖三：試驗 3 整體存活期之 Kaplan-Meier 曲線圖



14.4 胰臟癌

GEMZAR 之療效在兩個臨床試驗(試驗 5 及試驗 6)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(試驗 5)，另一個為單一治療組、開放標記、多中心，針對曾接受 fluorouracil 或含 fluorouracil 療程，局部晚期或轉移性胰臟癌病人進行評估的臨床試驗(試驗 6)。試驗 5 中，病人隨機分組，一組在第一個治療週期時給與 GEMZAR 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 fluorouracil 600 mg/m²，靜脈輸注 30 分鐘，每週一次(n=63)。試驗 6 中，所有病人均在第一個治療週期時給與 GEMZAR 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)的評分為 20 分或更大的改善，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。

試驗 5 納入 126 位病人。兩治療組間的基本資料與基期特徵彼此類似(表二十三)。

療效結果呈現如表二十四與圖四。GEMZAR 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 fluorouracil 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。

表二十三：試驗 5 之基期基本資料與臨床特徵

	GEMZAR (N=63)	Fluorouracil (N=63)
男性	54%	54%
年齡中位數，年	62	61
範圍	37 至 79	36 至 77
病程為第四期	71%	76%
治療前之 KPS 指數 ^a ≤70	70%	68%

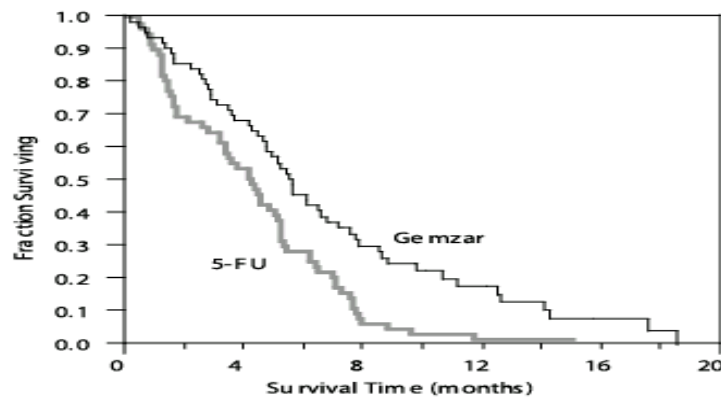
^a Karnofsky Performance Status。

表二十四：試驗 5 之療效結果

療效參數	GEMZAR (N=63)	Fluorouracil (N=63)
臨床效益反應率	22.2%	4.8%
p-value ^a	p=0.004	
整體存活期		
中位數 (95% 信賴區間)，月	5.7 (4.7, 6.9)	4.2 (3.1, 5.1)
p-value ^a	p=0.0009	
到病程惡化前之時間		
中位數 (95% 信賴區間)，月	2.1 (1.9, 3.4)	0.9 (0.9, 1.1)
p-value ^a	p=0.0013	

^a 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：試驗 5 整體存活期之 Kaplan-Meier 曲線圖



14.5 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 GEMZAR 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 GEMZAR 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：

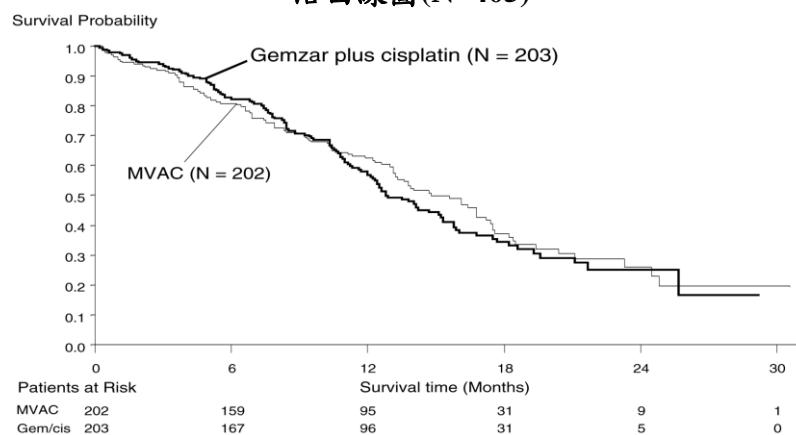
- 1) 以 28 天為一週期，每週期的第 1、8、15 天給與 GEMZAR1000 mg/m²，每週期的第 2 天給與 cisplatin 70 mg/m²
- 2) 以 28 天為一週期，每週期的第 1、15、22 天給與 methotrexate 30 mg/m²，每週期的第 2、15、22 天給與 vinblastine 3 mg/m²，每週期的第 2 天給與 doxorubicin 30 mg/m² 及 cisplatin 70 mg/m²。

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。表二十五為病人之基本資料。

圖五為 Kaplan-Meier 存活曲線。GEMZAR 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，GEMZAR 併用 cisplatin 組為 7.4 個月，MVAC 組為 7.6 個月 (Logrank p=0.84)。GEMZAR 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)。GEMZAR 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，GEMZAR 併用 cisplatin 組為 5.8 個月，MVAC 組為 4.6 個月 (Logrank p=0.139)。於 GEMZAR 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 GEMZAR 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二十六所示，GEMZAR 併用 cisplatin 組相較於 MVAC 組有較佳的耐受性。GEMZAR 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。GEMZAR 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)。GEMZAR 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)]。GEMZAR 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%)。GEMZAR 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 GEMZAR 併用 cisplatin 組的發生率為 1%，於 MVAC 組為 22% (p=0.001)。

圖五：GEMZAR 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)



表二十五：GEMZAR 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	GEMZAR 併用 Cisplatin	MVAC	
------	---------------------	------	--

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，年	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 至 80	90(45)	92(48)	
90 至 100	109(55)	101(52)	
存活期	N=203	N=202	
中位數，月	12.8	14.8	p=0.55
(95%信賴區間)，月	12.0-15.3	13.2-17.2	
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 ^b
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 分析到某事件發生之總時間差異。

表二十六：GEMZAR 併用 Cisplatin 組 vs. MVAC 組於隨機試驗之耐受性比較

試驗組別(人數)	GEMZAR 併用 Cisplatin (203)	MVAC (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 GEMZAR 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 GEMZAR 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 GEMZAR 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 GEMZAR 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。

15 參考資料

1. “OSHA Hazardous Drugs.” OSHA. <http://www.osha.gov/SLTC/hazardousdrugs/index.html>

16 包裝與儲存

GEMZAR (gemcitabine)為無菌白色至灰白色凍晶粉末，單次使用小瓶包裝，個別包裝於內含 200 mg 或 1 g gemcitabine 的藥盒：

200 mg 白色至灰白色、凍晶粉末，置於 10 ml、無菌、單次使用之小瓶中。

1 g 白色至灰白色、凍晶粉末，置於 50 ml、無菌、單次使用之小瓶中。

GEMZAR 是一種細胞毒性藥物。請遵照適用的特殊處理和棄置程序。¹

有效期限請參閱外盒上標示。

Gemcitabine Hydrochloride 小瓶之建議儲存溫度為 30°C 以下。

17 應告知病人的資訊

骨髓抑制

告知病人有骨髓抑制風險。指示病人如有任何感染(包括發燒)跡象或症狀，或者出血或有貧血跡象，應立即聯絡醫療照顧者(參見警語與注意事項(5.2))。

肺毒性

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(5.3))

溶血性尿毒症候群與腎衰竭

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(5.4))

肝臟毒性

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(5.5))

胚胎-胎兒毒性

告知有生育能力的女性和男性病人，有關GEMZAR會導致胎兒傷害之事宜。告知具有生育能力的女性在接受GEMZAR療期間及接受最後一劑治療之後持續6個月，應採取有效的避孕措施。告知具有生育能力的女性伴侶的男性病人，在接受GEMZAR治療期間至接受最後一劑治療後持續3個月，應採用有效的避孕措施(參見警語與注意事項(5.6)、特殊族群用藥(8.1、8.3))。

哺乳

告知女性於GEMZAR治療期間及接受最後一劑治療後至少1週不要哺乳(請見特殊族群用藥(8.2))。

不孕

告知具有生育能力男性 GEMZAR 有降低生育力的可能性(參見特殊族群用藥(8.3)、非臨床毒理學(13.1))。

本藥限由醫師使用

衛署藥輸字第 023298 號

製造廠: Vianex S.A. (Plant C)

廠 址: 16th km Marathonos Avenue, Pallini Attiki, 15351 Greece

包裝廠: Lilly France

廠 址: 2 Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, France

藥 商: 台灣禮來股份有限公司

地 址: 台北市復興北路 365 號 11 樓

Literature revised 14Jun2020