

健擇[®]注射劑

GEMZAR

1. 適應症

- 非小細胞肺癌
- 膀胱癌
- 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患。
- 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患。
- 膀胱癌**—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)之膀胱腺癌之第一線治療用藥。 Gemzar 亦可用於曾接受過 5-FU 治療之病患。
- 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患，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 ⁹ /L)	血小板數 (x 10 ⁹ /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	•顆粒性白血球之絕對值 < 500 x 10⁹/L 超過 5 天 •顆粒性白血球之絕對值 < 100 x 10⁹/L 超過 3 天 •發熱性嗜中性白血球減少症 •血小板數 < 25,000 x 10⁹/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/m²，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/m² 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 (x 10 ⁹ /L)	血小板數 (x 10 ⁹ /L)	全劑量之百分比	
第 1 天	≥1500	且 ≥100,000	100%	
	<1500	或 <100,000	暫停給藥	
第 8 天	≥1200	且 ≥75,000	100%	
	1000-1199	或 50,000-75,000	75%	
	700-999	且 ≥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/m²，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/ m²。

每 3 週為一週期的治療方式

Gemzar 的建議劑量為 1250 mg/m²，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/ 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(5.2))。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 膀胱癌—

建議劑量及給藥方式

Gemzar 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 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 之病患，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: 治療膀胱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 ⁹ /L)	血小板數目(x10 ⁹ /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 Gemzar1000 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膀胱癌之劑量調整。

2.6 膽道癌

建議劑量及給藥方式

使用單一藥物：

Gemciabine 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。應依據病患發生毒性反應之嚴重程度，於治療週期間或治療週內降低劑量。

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 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患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导致的死亡。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 5ml 的 0.9%生理食鹽水注射液加入 200mg 裝小瓶中，或將 25ml 的 0.9%生理食鹽水注射液加入 1gm 裝小瓶中，溶解後 gemcitabine 的濃度為 38mg/ml，完全抽出小瓶內之稀釋液時，裡面分別含 200mg 及 1gm 的 gemcitabine。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 0.1mg/ml。

配製後的 Gemzar 為澄清、無色至淡麥芽色的溶液。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。依上述指引配製之 Gemzar 溶液在 30°C 以下可維持穩定 24 小時。配製後的 Gemzar 溶液不可冷藏，因為可能形成結晶。

與點滴瓶或聚氧乙烯(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

Gemzar[®]，gemcitabine 注射劑，為白色至灰白色凍晶粉末，以滅菌單次使用小瓶包裝，每瓶含 200mg 或 1g gemcitabine。

4 使用禁忌

對 Gemzar 過敏的病人禁用本藥。

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、嚴重的感冒樣症狀、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))。

5.2 骨髓抑制

單獨使用 Gemzar 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 Gemzar 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 Gemzar 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。

5.3 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 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。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 Gemzar。（參見不良反應(6.1, 6.2)）

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

經 Gemzar 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 Gemzar 之病患中有 6 名(0.25%)出現 HUS。大部分腎衰竭致死案例的原因因為 HUS(參見不良反應(6.1, 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(2.7)及特殊族群用藥(8.6))。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 或併用它種具潛在肝臟毒性藥物之病患(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、肝硬化等病史的病患接受 Gemzar 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(8.7))。應在開始 Gemzar 治療前及治療期間定期檢測肝功能。發生嚴重肝臟損傷的病患應停藥。

5.6 胚胎毒性

依據藥品的作用機轉，孕婦施打 Gemzar 會對胎兒造成傷害。Gemzar 對於小白鼠及兔子有致時胎性、胚胎毒性及胎兒毒性。若病患在懷孕期間使用 Gemzar，或用藥期間懷孕，應告知病患對胎兒可能造成之危險。(參見特殊族群用藥(8.1))

5.7 惡化放射性治療的毒性

Gemzar 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患接受胸腔放射線治療且併用 Gemzar 治療，Gemzar 投與劑量為 1000mg/m² 至多連續六週，病患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 Gemzar 治療，並未發現會增加毒性。曾有病患在接受放射線治療後給與 Gemzar 發生放射線回檔反應的報告。

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

曾有病患單獨使用 Gemzar 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 Gemzar。

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

曾有病患單獨使用 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)。PRES 可能以頭痛、痙攣、痙攣、昏睡、高血壓、神智不清、失明及其他視覺及神經系統混亂的方式表現。以核磁共振攝影(magnetic resonance imaging, MRI)確診 PRES。治療期間發生 PRES 應停用 Gemzar。

6 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))
- 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))
- 胚胎-胎兒毒性(參見警語及注意事項(5.6),特殊族群用藥(8.1)及非臨床毒理學(13.1))
- 惡化放射性治療的毒性(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 (Posterior reversible encephalopathy syndrome)(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。

使用單一藥物—

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患，用法為每週給藥一次，每次輸注時間為 30 分鐘，Gemzar 的給與劑量為 800-1250 mg/ m²。單獨使用 Gemzar 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 名病患中大約有 10%因使用 Gemzar 發生不良反應而停藥。979 名病患中有 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 位病患接受 Gemzar 單一藥物治療多種不同惡性腫瘤病患之不良反應發生率。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 Gemzar 單一藥物之病患出現依病患發生率之不良事件 ^a				
	所有病患 ^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患

^c 不論引起的原因

^d 約 60%-的病患，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%的病患因水腫而停藥。
- 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、鼻塞、盜汗與不舒服(19%)。少於 1%的病患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(參見使用禁忌(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患第一線給與 Gemzar 併用 cisplatin (n=262)和 cisplatin 單一藥物 (n=260)的比較試驗中，Gemzar 治療病患發生率≥10%且發生率於 Gemzar 併用 cisplatin 治療組較高的不良反應(參見臨床研究(14.3))。

隨機接受 Gemzar 併用 cisplatin 治療的病患療程次數中位數為 4，接受 cisplatin 單一藥物治療的病患療程次數中位數為 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%)及病患住院(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，另外一側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 Gemzar 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患發生率之不良反應，且於 Gemzar 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))^d

	Gemzar 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
血小板過低	85	25	25	13	3
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

p-value ^e	P=0.009		p=0.015	
腫瘤反應率	26%	10%	33%	14%
p-value ^e	P<0.0001		p=0.01	

^a28 天為一週期-Gemzar 併用 cisplatin 組：Gemzar1000mg/ 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。

^b21 天為一週期-Gemzar 併用 cisplatin 組：Gemzar 1250mg/ m² 每 21 天之第 1、8 天給與，cisplatin 100mg/ m² 每 21 天之第 1 天給與；Etoposide 併用 cisplatin 組：cisplatin 100mg/ m² 每 21 天之第 1 天給與，etoposide 100mg/ 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。

14.4 胰臟癌—Gemzar 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患進行評估的試驗，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患進行評估的臨床試驗。第一個試驗，病患隨機分組，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 5-FU 600 mg/ m²，靜脈輸注 30 分鐘，每週一次(n=63)。第二個試驗，所有病患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，則病患被視為有臨床效益反應：

- 病患之疼痛強度降低(疼痛評估卡)或止痛藥用量減少 ≥50%、或身體狀況(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

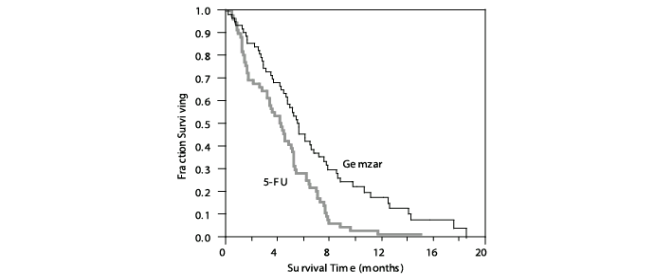
- 病患之前述三種參數均維持穩定，同時體重顯著且持續增加(持續 4 週以上體重增加 ≥7%)，且體重增加並非為體液蓄積造成之結果。

一個於美國與加拿大 17 個中心執行，收納 126 位病患之隨機分配試驗。兩組病患基本資料相似(參見表十六)。療效如表十六，整體存活如圖四。Gemzar 組的病患在臨床效益反應、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 Gemzar 與 5-FU 用於胰臟癌之隨機分配臨床試驗		
	Gemzar	5-FU
病患數目	63	63
病患基本資料		
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	5.7 月	4.2 月
(95%信賴區間)	(4.7-6.9)	(3.1-5.1)
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	

^aKarnofsky 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

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)病患)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。表十七為病人之基本資料。

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十八所示，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的敗血症發生，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)



表十七 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 組	MVAC 組
病患數目 (%)	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
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
(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	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。

表十八 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 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 病患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)病患，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 Gemzar1000 mg/m²，每週期的第 1 天給與 cisplatin 75 mg/m²。首批 11 名病患於第 1 天使用 cisplatin 100 mg/m²，但此 11 名病患發生第 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)的病患]，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。

16 包裝與儲存

16.1 包裝

Gemzar，gemcitabine 注射劑，內含：

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

1g 白色至灰白色、凍晶粉末，置於 50ml、無菌、單次使用之小瓶中。

16.2 儲存溫度

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 應告知病患的資訊

- 應告知病患有血球數低、可能需要血液輸注和增加感染可能性的風險。告知病患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(5.2))
- 應告知病患有肺臟毒性的風險，包含呼吸衰竭和死亡。告知病患如果有呼吸困難、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))
- 應告知病患有溶血性尿毒症候群及可能引起腎衰竭的風險。告知病患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))
- 應告知病患有肝臟毒性的風險，包含肝臟衰竭和死亡。告知病患如果有黃疸的徵候，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))
- 應告知病患有可逆性後腦病變症候群 (Posterior reversible encephalopathy syndrome)的風險。告知病患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(5.9))。

賦形劑：甘露醇、醋酸鈉，HCl 及/或 NaOH(調整酸鹼值)。

本藥限由醫師使用
衛署藥輸字第 023298 號

Literature revised Nov11, 2014

製造廠
ELI LILLY AND COMPANY
INDIANAPOLIS, INDIANA 46285, USA
藥商
台灣禮來股份有限公司
台北市復興北路 365 號 11 樓