

吉西他滨使用说明书

健择 [Gemzar]

制造商: [礼来 \(Lilly\)](#)

成份: 盐酸吉西他滨 Gemcitabine HCl

适应症: 本品可用于治疗以下疾病：局限晚期或已转移的非小细胞肺癌；局限晚期或已转移的胰腺癌。

吉西他滨与紫杉醇联合可用于治疗经辅助/新辅助化疗后复发、不能切除的、局部复发或转移性乳腺癌。除非临床上有禁忌，否则既往化疗中应使用过蒽环类抗生素。

用法用量: 成人：

非小细胞肺癌 单药治疗：吉西他滨的推荐剂量为 1000 mg/m^2 ，静脉滴注 30 分钟。每周给药 1 次，治疗 3 周后休息 1 周。重复上述的 4 周治疗周期。根据患者对吉西他滨的耐受性可考虑在每个治疗周期或一个治疗周期内降低剂量。

联合治疗：吉西他滨与顺铂联合治疗有 2 种治疗方案：3 周疗法和 4 周疗法。

3 周疗法：吉西他滨的推荐剂量为 1250 mg/m^2 ，静脉滴注 30 分钟。每 21 天治疗周期的第 1 天和第 8 天给药。根据患者对吉西他滨的耐受性可考虑在每个治疗周期或一个治疗周期内降低剂量。

4 周疗法：吉西他滨的推荐剂量为 1000 mg/m^2 ，静脉滴注 30 分钟。每 28 天治疗周期的第 1 天、第 8 天和第 15 天给药。根据患者对吉西他滨的耐受性可考虑在每个治疗周期或一个治疗周期内降低剂量。

胰腺癌：吉西他滨推荐剂量为 1000 mg/m^2 ，静脉滴注 30 分钟。每周 1 次，连续 7 周，随后休息 1 周。随后的治疗周期改为 4 周疗法：每周 1 次给药，连续治疗 3 周，随后休息 1 周。根据患者对吉西他滨的耐受性可考虑在每个治疗周期或一个治疗周期内降低剂量。

乳腺癌：推荐吉西他滨与紫杉醇联合给药。在每 21 天治疗周期的第 1 天给予紫杉醇 (175 mg/m^2)，静脉滴注约 3 小时，随后在第 1 天和第 8 天给予吉西他滨 (1250 mg/m^2)，静脉滴注 30 分钟。根据患者对吉西他滨的耐受性可考虑在每个治疗周期或一个治疗周期内降低剂量。在接受吉西他滨+紫杉醇联合化疗之前，患者的粒细胞绝对计数应至少为 $1500 \times 10^6/\text{L}$ 。

毒性监测和根据毒性进行的剂量调整

因非血液毒性进行的剂量调整：使用吉西他滨的患者应定期进行肝、肾功能的临床常规检查，以检测是否发生非血液学毒性。根据患者对吉西他滨的耐受性可考虑在每个治疗周期或一个治疗周期内降低剂量。通常，对于除恶心/呕吐外的严重（3 或 4 级）的非血液学毒性，应停止吉西他滨治疗或由医生判断减量治疗。根据临床医生的意见可考虑停止治疗直至毒性反应消失。

对于顺铂、卡铂和紫杉醇在联合给药时的剂量调整，请参照相关产品的说明书。

因血液学毒性进行的剂量调整

治疗周期开始：对于所有适应症，每次使用吉西他滨前，必须对患者进行血小板和粒细胞计数检查。在每个治疗周期开始前，患者的粒细胞绝对计数应不少于 $1500 \times 10^6/\text{L}$ ，且血小板计数需达到 $10 \text{ 万} \times 10^6/\text{L}$ 。

治疗周期内：治疗周期内吉西他滨的剂量调整应该根据下面的内容进行：

吉西他滨单独用药或与顺铂联合用药治疗非小细胞肺癌和胰腺癌时，治疗周期内的剂量调整

粒细胞绝对计数 $>1000 \times 10^6/L$ 且血小板计数 $>10 \text{ 万} \times 10^6/L$ 时，给予吉西他滨的标准剂量；

粒细胞绝对计数为 $500-1000 \times 10^6/L$ ，或血小板计数 $5-10 \text{ 万} \times 10^6/L$ 时，给予吉西他滨标准剂量的 75%；

中性粒细胞绝对计数 $<500 \times 10^6/L$ ，或血小板计数 $<5 \text{ 万} \times 10^6/L$ 时，应停药（在该治疗周期内，在粒细胞绝对计数未恢复到至少 $500 \times 10^6/L$ ，血小板计数未恢复到至少 $5 \text{ 万} \times 10^6/L$ 时，不能恢复治疗）。

吉西他滨联合紫杉醇治疗乳腺癌时，治疗周期内的剂量调整

粒细胞绝对计数 $>1200 \times 10^6/L$ ，且血小板计数 $>7.5 \text{ 万} \times 10^6/L$ 时，给予吉西他滨的标准剂量；

粒细胞绝对计数为 $1000-1200 \times 10^6/L$ ，或血小板计数为 $5-7.5 \text{ 万} \times 10^6/L$ 时，给予吉西他滨标准剂量的 75%；

粒细胞绝对计数为 $700- <1000 \times 10^6/L$ ，且血小板计数 $\geq 5 \text{ 万} \times 10^6/L$ 时，给予吉西他滨标准剂量的 50%；

中性粒细胞绝对计数 $<700 \times 10^6/L$ ，或血小板计数 $<5 \text{ 万} \times 10^6/L$ 时，应停药（在该治疗周期内，在粒细胞绝对计数未恢复到至少 $500 \times 10^6/L$ ，血小板计数未恢复到至少 $5 \text{ 万} \times 10^6/L$ 时，不能恢复治疗）。

对于所有适应症，按血液学毒性对相随的下一治疗周期进行的剂量调整：出现下列血液学毒性时，吉西他滨的剂量应当减少至最初治疗周期使用剂量的 75%。

粒细胞绝对计数 $<500 \times 10^6/L$ ，持续 5 天以上；

粒细胞绝对计数 $<100 \times 10^6/L$ ，持续 3 天以上；

发热性中性粒细胞减少症；

血小板 $<2.5 \text{ 万} \times 10^6/L$ 。

由于毒性治疗周期延迟 1 周以上。

给药方法：吉西他滨在输液期间耐受性很好，给药方便。如果发生外渗，应立即停止输液，更换血管重新开始输液。给药后应对患者进行密切观察。若发生非静脉途径给药，必须立即停止给药。

制备、处置和其它操作特别注意事项

操作：制备和处置输液时，必须阅读细胞抑制剂的常规操作安全注意事项。应在安全箱中处理输液，穿着防护服和佩戴防护手套。如果没有安全箱还应佩戴防护面罩和防护眼镜。

如果所制备溶液与眼睛接触，可能引起严重的刺激，应立即用水彻底冲洗眼睛。如果持续刺激，应咨询医生。如果溶液溅到皮肤上，应用水彻底冲洗。

重新溶解（和进一步稀释，如适用）操作指导：浓度为 9 mg/mL （0.9%）的氯化钠注射液（不含防腐剂）是唯一被允许用于重新溶解吉西他滨无菌粉末的溶液。根据药物的溶解性，重新溶解后吉西他滨浓度不应超过 40 mg/mL 。如果重新溶解溶液浓度大于 40 mg/mL ，可能会导致药物溶解不完全，应该避免。

重新溶解及进一步稀释静脉滴注用吉西他滨时应无菌操作。

重新溶解时，将 5 mL 浓度为 9 mg/mL （0.9%）的无菌无防腐剂的氯化钠注射液加入到 200 mg 规格的小瓶中或将 25 mL 浓度为 9 mg/mL （0.9%）的无菌无防腐剂的氯化钠注射液加入到 1000 mg 规格的小瓶中。重新溶解后溶液的总体积分别是 5.26 mL （ 200 mg 规格）或 26.3 mL （ 1000 mg 规格）。溶解后得到吉西他滨

的浓度是 38 mg/mL，计算时包括了冻干粉的排水体积。震荡至溶解。可以用 9 mg/mL（0.9%）无菌无防腐剂的氯化钠注射液进一步稀释。重新溶解的溶液是澄清无色至淡黄色的液体。

注射用药品溶液在使用前需检查是否存在不溶性颗粒物和是否褪色。如果发现有颗粒物，则不能使用。

任何未使用过的产品或废弃物都应根据当地要求处置。

特殊人群

肾或肝损伤患者：对于肝或肾功能不全的患者，应当慎用吉西他滨，因为关于这类患者的临床研究资料还不够充分，尚不能据此得出明确的推荐剂量（见【注意事项】和【药代动力学】）。

药物过量：对吉西他滨过量尚无解毒剂。曾有报告单次静脉给药 5700 mg/m²，输注时间在 30 分钟以上，所产生的毒性反应是临床上可接受的。

临床一旦怀疑有过量情况，应对血液学指标进行适当的监测，必要时对患者进行支持治疗。

禁忌：禁用于对吉西他滨或任何辅料高度过敏的患者。

吉西他滨禁与放射治疗同时联合应用（由于辐射敏化和发生严重肺及食道纤维样变性的危险）。

在严重肾功能不全的患者中禁止联合应用吉西他滨与顺铂。

警告：如果吉西他滨与放射治疗连续给予，由于严重辐射敏化的可能性，吉西他滨化疗与放射治疗的间隔至少 4 周。如果患者情况允许可缩短间隔时间。

已证明滴注药物时间延长和增加用药频率可增加药物的毒性。

吉西他滨可抑制骨髓，引起贫血、白细胞减少和血小板减少。血小板减少常常是严重的，有时需要输注血小板。

过敏反应：曾报告极个别人发生过敏反应。

注意事项：延长输液时间和增加给药频率都可能增加毒性。

血液学毒性：吉西他滨可能引起骨髓功能抑制，应用后可出现白细胞减少、血小板减少和贫血。

患者在每次接受吉西他滨治疗前，必须监测血小板、白细胞、粒细胞计数。当证实有药物引起的骨髓抑制时，应暂停化疗或修改治疗方案（见【用法用量】）。然而，骨髓抑制持续时间短，通常不需降低剂量，很少有停止治疗情况发生。

停用吉西他滨后，外周血细胞计数可能继续下降。骨髓功能受损的患者，用药应当谨慎。与其它的抗肿瘤药物配伍进行联合或序贯化疗时，应考虑对骨髓抑制作用的蓄积。

肝功能不全：给已经出现肝转移的患者或既往有肝炎、酗酒或肝硬化病史的患者使用吉西他滨，可能会导致潜在肝功能不全恶化。

应定期对患者进行肾和肝功能（包括病毒学检查）的实验室评价。

由于没有从临床研究中获得关于这些患者群明确剂量推荐的充分信息，因此，对于有肝功能不全或肾功能损伤的患者，应该慎用吉西他滨，因为关于这类患者的临床研究资料还不够充分，尚不能据此得出明确的推荐剂量。（见【用法用量】）。

同步放化疗：同步放化疗（放化疗一起应用或者不同治疗间的间隔≤7 天）：已报告有毒性反应发生（详细

信息和推荐剂量见【药物相互作用】。

放疗的同时给予 1000 mg/m²的吉西他滨可导致严重的肺或食管病变。

如果吉西他滨与放射治疗连续给予，由于严重辐射敏化的可能性，吉西他滨化疗与放射治疗的间隔至少 4 周。如果患者情况允许可缩短间隔时间。

活疫苗：不推荐接受吉西他滨治疗的患者使用黄热病疫苗和其它减毒活疫苗（见【药物相互作用】）。

心血管系统：由于吉西他滨可引起心脏和/或心血管病症，因此具有心血管疾病病史的患者使用吉西他滨时要特别谨慎。

肺：与吉西他滨治疗相关的肺部症状，有时甚至是严重肺部症状（如肺水肿、间质性肺炎或成人呼吸窘迫综合征（ARDS）有所报告。这些症状的病因尚不清楚。一旦发生，应考虑停用吉西他滨。早期采用支持治疗措施可能有助于缓解病情。

肾脏：在使用吉西他滨的患者中少见有类似溶血性尿毒症综合征（HUS）的临床表现（见【不良反应】）。若有微血管病性溶血性贫血的表现，如伴血小板减少症的血色素迅速下降，血清胆红素、肌酐、尿素氮、乳酸脱氢酶上升，应立即停药。停药后，患者肾功能损伤可能为不可逆的，应给予透析治疗。

生育能力：在对生育能力进行的研究中发现，吉西他滨可引起雄性小鼠精子生成过少（请见临床前安全性数据）。因此，要告知接受吉西他滨治疗的男性，在治疗期间和治疗后 6 个月不要生育，而且由于吉西他滨治疗可能引起不育，因此应告知男性治疗前保存精子。

钠：规格为 200 mg/瓶的吉西他滨中含有钠 3.5 mg（<1 mmol），患者应考虑控制钠摄入。

规格为 1000 mg/瓶的吉西他滨中含有钠 17.5 mg（<1 mmol），患者应考虑控制钠摄入。

对驾驶和操纵机械的影响：尚未进行关于吉西他滨对驾驶和操纵机械影响的研究。但已有报告显示吉西他滨可引起轻到中度困倦，特别是在用药期间饮用酒精类饮料。因此患者在此期间必须禁止驾驶和操纵机器，直到鉴定已不再倦怠。

不相容性：除了[制备处置操作特别注意事项]中规定的药品外，本品不得和其它药品混合。

儿童用药：由于没有充分的的数据支持儿童用药的有效性及安全性，因此不推荐将吉西他滨用于 18 岁以下的儿童。

老年患者用药：年龄在 65 岁以上的患者对吉西他滨的耐受性良好，除了对所有患者推荐的剂量调整外，没有证据显示有必要对老年患者进行特别的剂量调整。

孕妇及哺乳期妇女用药：妊娠：尚未有足够的证据确立吉西他滨在妊娠妇女中的安全性。动物实验表明具有生殖毒性（见临床前安全性数据）。根据动物实验结果和吉西他滨作用机制，妊娠期妇女应避免应用吉西他滨，除非有明确的必要性。应告知女性在吉西他滨治疗期间避免妊娠，一旦怀孕，应立即通知其主治医师。

哺乳期：尚不明确吉西他滨是否可从乳汁分泌，其对哺乳期幼儿的不良反应不能排除。在接受吉西他滨治疗期间必须停止哺乳。

不良反应：临床研究资料：

血液和淋巴系统：由于吉西他滨是一种骨髓抑制剂，贫血、白细胞减少症和血小板减少症都有可能出现在给予吉西他滨治疗之后。发热性中性粒细胞减少症也常有报告。

消化系统：肝功能异常非常常见，但是往往只是轻度和非进展性的，因肝功能异常而导致治疗终止的情况罕见。

恶心和恶心伴有呕吐非常常见。极少需要减少药物剂量，并且很容易用抗呕吐药物控制。

腹泻和口腔炎也经常被报告。

生殖-泌尿系统：轻度蛋白尿和血尿非常常见。

皮肤和附属器官：皮疹非常常见，且经常与瘙痒相关。皮疹通常是轻度的。脱发（通常是轻度脱发）也常有报告。

呼吸系统：呼吸困难常有报告。静脉滴注吉西他滨后发生支气管痉挛的报告不多。如果已知患者对吉西他滨高度过敏就不应该再给予此药。

目前有关间质性肺炎的报告不多。

全身：流感样症状非常常见。发热、头痛、寒战、肌痛、乏力和厌食都是最常见的症状。咳嗽、鼻炎、不适和出汗也常有报告。发热和乏力也常常是单独出现的症状。

超敏性：严重过敏反应的报告非常罕见。

放射毒性已有报告(见【药物相互作用】)。

亦常见嗜睡的不良反应报道。

心血管系统：水肿/周围性水肿的报告非常常见。少数病例报告出现了低血压。有的研究报告有心肌梗塞。

上市后资料

呼吸系统：与吉西他滨治疗相关的肺部症状或者严重肺部症状（如肺水肿、间质性肺炎或成人呼吸窘迫综合征（ARDS）报告很少。这些肺部症状的病因目前尚不清楚。一旦发生，应考虑停用吉西他滨。早期采用支持治疗措施可能有助于缓解病情。

生殖-泌尿系统：在接受吉西他滨治疗的患者中，很少出现类似溶血性尿毒症综合征（HUS）的临床表现。若有微血管性溶血性贫血的表现，如伴血小板减少症的血色素迅速下降，血清胆红素水平、肌酐水平、尿素氮或乳酸脱氢酶水平升高，应立即停药。即使停药，患者的肾功能损伤也可能为不可逆的，因此应该给予透析治疗。

心血管系统：心衰的报告非常罕见。曾有过心律失常，特别是室上性心律失常的报告。

血管：与外周性血管炎和坏疽相关的临床表现报告非常罕见。

皮肤和附属器官：严重的皮肤反应，包括剥脱性皮炎和大疱性皮疹的报告非常罕见。

有报告经连续的放射治疗和吉西他滨治疗后，在以前放疗过的部位出现严重的皮肤和皮炎类型的肌肉病征。

肝胆系统：肝功能指标增加，包括谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶 (ALT)、γ-谷氨酰转肽酶(GGT)、碱性磷酸酶和胆红素水平的升高的报告罕见。

损伤、中毒和病程中出现的并发症：曾有过放射记忆反应的报告。

药物相互作用：未进行特别的相互作用研究。（见【药代动力学】）

放射治疗：同步放化疗(放化疗同时应用或者不同治疗间的间隔 ≤ 7 天)- 与这种多学科综合治疗有关的毒性取决于许多不同的因素，其中包括吉西他滨的剂量、吉西他滨的给药频率、放射治疗的剂量、放疗采用的技术、靶组织和靶体积等。临床前研究和临床研究显示，吉西他滨具有放疗增敏作用。在一单项研究中，非小细胞肺癌患者在连续 6 周内同时接受剂量为 1000 mg/m^2 的吉西他滨治疗和胸部治疗性放疗，观察到患者出现严重的、具有潜在致命性的粘膜炎，特别是食道炎和肺炎，正在接受大剂量放疗的患者尤其如此[中位治疗量 4795 cm^3]。此后进行的研究表明，在了解可预测毒性的情况下，进行放疗的同时给予相对低剂量的吉西他滨治疗是可行的。例如在一项非小细胞肺癌II期临床研究中，在 6 周的时间里同时给予了剂量为 66 Gy 的胸部放疗、吉西他滨 (600 mg/m^2 , 4 次)和 顺铂 (80 mg/m^2 , 2 次)联合治疗。目前尚未在全部肿瘤类型中确定用吉西他滨与放疗同时应用的最佳安全治疗方案。

非同步放化疗(间隔 > 7 天)- 数据分析显示，在放疗前后 7 天以上的时间里应用吉西他滨治疗，不会使毒性增加，但可能出现放射记忆反应。研究资料显示，吉西他滨治疗应在放疗急性反应好转以后或者放疗结束至少 1 周之后才能进行。

目前已有靶组织出现放射损伤的报告(如食道炎、大肠炎和肺炎)，这些损伤与患者放疗时同时或不同时应用的吉西他滨相关。

其他：由于存在引起全身性并可能是致命性疾病的风险，因此，不推荐使用黄热病疫苗和其它减毒活疫苗，特别是对免疫抑制患者。

FDA妊娠分级：D级：有明确证据显示，药物对人类胎儿有危害性，但尽管如此，孕妇用药后绝对有益（例如用该药物来挽救孕妇的生命，或治疗用其他较安全的药物无效的严重疾病）。

贮藏/有效期：瓶未打开前：室温保存（ $15-30^{\circ}\text{C}$ ）。

重新溶解的溶液：已证明本品重新溶解溶液的物理化学性质在 30°C 下 24 小时内保持稳定。从微生物学观点看，本品溶解后应立即使用。如没有立即使用，使用者有责任在使用前按使用过程中的储存时间和条件保存药品，通常在室温条件下保存时间不超过 24 小时，除非重新溶解（和进一步稀释，如适用）是在可控的并已验证的无菌条件下进行的。

已配制的吉西他滨溶液不可再冷藏，以防结晶析出。

有效期 36 个月。

性状：盐酸吉西他滨的化学名称为：2'- 脱氧 -2', 2'- 二氟胞苷盐酸盐。分子式： $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4 \cdot \text{HCl}$ ，分子量：299.66。

辅料：甘露醇、醋酸钠、盐酸、氢氧化钠。

性状：本药为白色疏松块状物。

药理作用：治疗药物类型：嘧啶类似物，ATC编码：L01BC05。

对培养细胞的细胞毒活性：吉西他滨对各种培养的人及鼠肿瘤细胞有明显的细胞毒活性。其作用具有细胞周期特异性，主要作用于DNA合成期，即S期细胞，在一定的条件下，可以阻止由G1期向S期的进展。在

体外，吉西他滨的细胞毒作用同时依赖于剂量及时相。

动物中抗肿瘤活性的临床前研究：在肿瘤动物模型的研究中发现吉西他滨的抗肿瘤活性与投药的方式有关。用每天投药的方法会导致动物死亡而抗肿瘤活性很少。当用每 3-4 天给一次药的方法，吉西他滨在非致死量时对鼠的多种肿瘤均有很好的抗肿瘤活性。

细胞代谢及作用机理：吉西他滨（dFdC），这一嘧啶类抗代谢物在细胞内经核苷激酶的作用被代谢为具有活性的二磷酸（dFdCDP）及三磷酸核苷（dFdCTP）。dFdCDP和dFdCTP通过两种作用机制抑制DNA合成，从而实现吉西他滨的细胞毒作用。首先，dFdCDP抑制核苷酸还原酶的活性，致使合成DNA所必需的三磷酸脱氧核苷(dCTP)的生成受到抑制。其次，dFdCTP与dCTP竞争掺入至DNA链中（自增强作用）。同样，少量的吉西他滨还可以掺入RNA分子中。因此，细胞内dCTP浓度降低更加有利于dFdCTP掺入到DNA链中。DNA聚合酶 Σ 不能去除掺入的吉西他滨及修复已形成的DNA链。吉西他滨掺入DNA链后，延伸的DNA链中就增加了一个核苷酸。这个增加的核苷酸可以完全抑制DNA链的进一步合成（隐蔽链终止）。吉西他滨掺入DNA链后引起细胞凋亡。

【临床试验】

膀胱癌：一项由 405 名晚期或转移性泌尿道上皮过渡性细胞癌患者参加的随机III期临床研究结果显示，吉西他滨/顺铂与甲氨蝶呤/长春碱/多柔比星/顺铂（MVAC）比较，生存时间中位数（分别为 12.8 和 14.8 个月， $p = 0.547$ ），疾病进展时间（分别为 7.4 和 7.6 个月， $p=0.842$ ），和缓解率（分别为 49.4%和 45.7%， $p = 0.512$ ），两治疗组之间没有差异。但与MVAC治疗比较，吉西他滨与顺铂的联合治疗毒性较低。

乳腺癌：来自一项多国家参与的III期随机临床研究（529 例）结果支持吉西他滨联合紫杉醇治疗曾接受过蒽环类抗生素辅助或新辅助化疗的乳腺癌患者，有临床禁忌者除外。吉西他滨为 1250 mg/m^2 ，第 1、第 8 天使用，21 天为一周期；紫杉醇 175 mg/m^2 ，在每周第 1 天吉西他滨前使用。紫杉醇单药对照组为 175 mg/m^2 ，第 1 天使用，21 天为 1 周期。

吉西他滨联合紫杉醇治疗组与紫杉醇单药治疗组比较，疾病进展时间和总缓解率具有显著改善，且具有统计学意义（研究结果如下所示）。此外，吉西他滨组中位生存分析有生存延长的明显趋势。

吉西他滨联合紫杉醇对比单药紫杉醇治疗乳腺癌

患者数：吉西他滨/紫杉醇组（联合用药组）267 人；紫杉醇组 262 人。

中位年龄：联合用药组 53 岁（范围：26 - 83 岁）；紫杉醇组 52 岁（范围：26 - 75 岁）。

转移性疾病：联合用药组 97.0%；紫杉醇组 96.9%。

基线KPS（Karnofsky行为状态）评分 ≥ 90 ：联合用药组 70.4%；紫杉醇组 74.4%。

肿瘤累及部位：联合用药组 1 - 2 个 - 56.6%， ≥ 3 个 - 43.4%；紫杉醇组 1-2 个 - 58.8%， ≥ 3 个 - 41.2%。

内脏受侵：联合用药组 73.4%；紫杉醇组 72.9%。

既往曾接受蒽环类化疗：联合用药组 96.6%；紫杉醇组 95.8%。

总生存中位值（基于ITT人群）：联合用药组 18.6 个月（95%CI为 16.5, 20.7）；紫杉醇组 15.8 个月（95%CI为 14.1, 17.3），HR为 0.86（95%CI为 0.71, 1.04）。

疾病进展时间（基于ITT人群）：中位时间 - 联合用药组 5.2 个月（95%CI为 4.2, 5.6）；紫杉醇组 2.9 个月（95%CI为 2.6, 3.7），风险比为 0.650（95%CI为 0.524, 0.805），所有p值<0.0001。

总缓解率（研究者和独立评审委员会根据既定的评价方法作出综合评价）：联合用药组 40.8%（95%CI为 34.9, 46.7）；紫杉醇组 22.1%（95%CI为 17.1, 27.2），p<0.0001。

卵巢癌：一项随机III期临床研究中，应用含吉西他滨的方案治疗了 356 例经铂类一线治疗后 6 月以上复发的晚期卵巢癌。患者随机给予吉西他滨 1000 mg/m²，第 1 天和第 8 天给药，每 21 天为一周期；卡铂AUC 4 在第 1 天吉西他滨给药后使用。对照组在第 1 天给予单药卡铂AUC 5，每 21 天为一周期。主要的研究终点是无进展生存时间（PFS）。

患者的特征如下所述。吉西他滨联合卡铂治疗方案，对无进展生存时间和总生存率的改善有统计学显著性。每组中大约 75%的患者在研究后接受了进一步化疗。仅记录到卡铂组 120 例患者中 13 例在进展后接受了吉西他滨治疗。两组间总生存没有显著差异。

吉西他滨联合卡铂对比卡铂治疗卵巢癌的基线时患者情况和临床特征

随机患者数：吉西他滨/卡铂组（联合用药组）178 人；卡铂组 178 人。

中位年龄：联合用药组 59 岁（年龄分布 36 - 78 岁）；卡铂组 58 岁（年龄分布 21 - 81 岁）。

基线ECOG行为状态 0-1（9 例患者，联合用药组 5 例，卡铂组 4 例，无基线的ECOG评分状态记录）：联合用药组 94%；卡铂组 95%。

疾病状态：联合用药组 - 可评价占 7.9%，双径可评价占 91.6%；卡铂组 - 可评价占 2.8%，双径可评价占 95.5%。

铂类化疗后疾病缓解时间（3 例患者，联合用药组 2 例，卡铂组 1 例，停止铂类治疗后间隔时间少于 6 个月）：联合用药组 - 6-12 个月者占 39.9%，>12 个月者占 59%；卡铂组 - 6-12 个月者占 39.9%，>12 个月者占 59.6%。

一线治疗：铂类药物 + 紫杉醇 - 吉西他滨/卡铂组 70.2%，卡铂组 71.3%；铂类药物 + 非紫杉醇 - 吉西他滨/卡铂组 28.7%，卡铂组 27.5%；铂类单药 - 吉西他滨/卡铂组 1.1%，卡铂组 1.1%。

吉西他滨联合卡铂对比卡铂治疗卵巢癌的有效性分析

吉西他滨/卡铂组：N = 178 例；卡铂组：N = 178 例。

PFS：中位时间 - 吉西他滨/卡铂组为 8.6 个月（95%CI为 8.0, 9.7）；卡铂组为 5.8 个月（95%CI为 5.2, 7.1），p = 0.0038（未调整的Log Rank检验），HR为 0.72（95%CI为 0.57, 0.90）。

总生存：中位值 - 吉西他滨/卡铂组为 18.0 个月（95%CI为 16.2, 20.3）；卡铂组为 17.3 个月（95%CI为 15.2, 19.3），P = 0.8977（未调整的Log Rank检验），HR为 0.98（95%CI为 0.78, 1.24），调整的HR（治疗根据行为状态、肿瘤面积、停止铂类药物化疗后间隔时间进行调整）为 0.86（95%CI为 0.67, 1.10）。

研究者评价：吉西他滨/卡铂组 - 总缓解率为 47.2%，CR为 14.6%，PR + PRNM（部分缓解的非可测量病灶）为 32.6%；卡铂组 - 总缓解率为 30.9%，CR为 6.2%，PR+PRNM（部分缓解的非可测量病灶）为 24.7%，p = 0.0016（卡方检验）。

独立评审委员会评价：吉西他滨/卡铂组 - 总缓解率（独立委员会不对超声结果或体检结果作评价，独立

研究	28 天方案 ^a			21 天方案 ^b		
治疗组	吉西他滨/ 顺铂	顺铂	P 值	吉西他滨/ 顺铂	顺铂/ 依托泊苷	P 值
患者数	260	262		69	66	
男	182	186		64	61	
女	78	76		5	5	
中位年龄(年)	62	63		58	60	
范围	36~88	35~79		33~76	35~75	
IIIA 期	7%	7%		N/A	N/A	
IIIB 期	26%	23%		48%	52%	
IV 期	67%	70%		52%	49%	
基线 KPS 评分 ^c 为 70-80 分	41%	44%		45%	52%	
基线 KPS 评分 ^c 为 90-100 分	57%	55%		55%	49%	
生存 中位时间 (月) (95%可信区间)(月)	9.0 8.2, 11.0	7.6 6.6, 8.8	p=0.008	8.7 7.8, 10.1	7.0 6.0, 9.7	p=0.18
疾病进展时间 中位时间 (月) (95%可信区间)(月)	5.2 4.2, 5.7	3.7 3.0, 4.3	p=0.009	5.0 4.2, 6.4	4.1 2.4, 4.5	p=0.015
肿瘤缓解率	26%	10%	p<0.0001 ^d	33%	14%	p=0.01 ^d

评价的患者数：吉西他滨/卡铂组N = 121，卡铂组N = 101) 为 46.3%，CR为 9.1%，PR + PRNM为 37.2%；卡铂组 - 总缓解率（独立委员会不对超声结果或体检结果作评价，独立评价的患者数：吉西他滨/

卡铂组N = 121 例，卡铂组N = 101 例) 为 35.6%，CR为 4.0%，PR + PRNM（部分缓解的非可测量病灶) 为 31.7%，p = 0.011（卡方检验）。

非小细胞肺癌（NSCLC）：

2 项随机临床研究（共 657 例患者）结果支持应用吉西他滨联合顺铂一线治疗局部晚期或转移性非小细胞肺癌。

吉西他滨联合顺铂对比顺铂：第 1 项在欧洲、美国、加拿大进行的临床研究，共治疗了 522 例不能手术的IIIA、IIIB、IV期非小细胞肺癌患者。吉西他滨 1000 mg/m²，第 1，8，15 天给药；顺铂 100 mg/m²，第 1 天给药，每 28 天为一周期；单药顺铂为 100 mg/m²，第 1 天给药，每 28 天为一周期。主要的观察终点为生存。患者的情况如下所述。2 组病人的组织学分布不平衡，顺铂组有 48%而吉西他滨组 37%的患者为腺癌。

吉西他滨联合顺铂对比单药顺铂，中位生存时间是 9.0 个月对比 7.6 个月（Log rank p = 0.008，双侧检验），中位疾病进展时间是 5.2 月对比 3.7 月（Log rank p = 0.009，双侧检验）。吉西他滨联合顺铂与顺铂单药组的客观缓解率为 26%对比 10%（Fisher'精确检验，p<0.0001，双侧检验）。2 组间疾病缓解持续时间无差异。

吉西他滨联合顺铂对比依托泊苷联合顺铂：第 2 项多中心、随机临床研究治疗了 135 例IIIB或IV期NSCLC 患者。吉西他滨 1250 mg/m²，第 1、8 天；顺铂 100 mg/m²，第 1 天，每 21 天为一周期；或依托泊苷 100 mg/m² IV，第 1，2，3 天；顺铂 100 mg/m²，第 1 天，每 21 天为一周期（如下所述）。

2 组间生存期无显著差异（Log rank p = 0.18，双侧检验）。吉西他滨联合顺铂组的中位生存时间为 8.7 个月，依托泊苷联合顺铂组为 7.0 个月，中位疾病进展时间为 5.0 个月对比 4.1 个月（Log rank p = 0.015，双侧检验），客观缓解率为 33%对比 14%（Fisher'精确检验，p = 0.01，双侧检验）。

生活质量（QOL）：生活质量是这 2 项临床研究的次要研究终点。在吉西他滨联合顺铂对比顺铂的研究中，应用癌症治疗功能评价量表（FACT-L）进行QOL评价，包括生理、社会、情感、功能健康状态以及与肺癌有关的症状。吉西他滨联合顺铂对比依托泊苷联合顺铂的研究，应用EORTC QCQ-C30 和LCB量表评价QOL，包括体力状态和心理功能以及与肺癌和治疗有关的症状。这 2 项研究中都没有发现吉西他滨联合顺铂组与对照组间QOL有显著的区别。

a：28 天方案-吉西他滨联合顺铂：吉西他滨 1000 mg/m²，第 1，8，15 天给药，顺铂 100 mg/m²，第 1

天给药，每 28 天为一周期。单药顺铂:顺铂 100 mg/m²，第 1 天，每 28 天为一周期。

b：21 天方案-吉西他滨联合顺铂：吉西他滨 1250 mg/m²，第 1，8 天，顺铂 100 mg/m²，第 1 天，每 21 天为一周期；依托泊苷联合顺铂：顺铂 100 mg/m²，第 1 天给药；依托泊苷 100 mg/m²，第 1，2，3 天静脉给药，每 21 天为一周期。

c：Karnofsky 行为状态。

d：肿瘤缓解率的P 值应用双侧Fisher's 精确检验计算 2 个百分比的差异；其他的p值应用Log rank检验计算至某事件发生率的差异。

N/A：资料未提供。

胰腺癌：

2 项临床研究对吉西他滨治疗局部晚期或转移性胰腺癌进行了评价。第 1 项研究吉西他滨与 5-FU 对比治疗初治患者，第 2 项研究吉西他滨治疗既往应用过 5-FU或包含 5-FU的方案化疗的胰腺癌患者。2 项研究中，第 1 周期给予吉西他滨 1000 mg/m²，30 分钟内静脉给药，每周 1 次，共用 7 周(或至因毒性不能耐受)，然后休息 1 周。随后治疗为每周给药 1 次，连用 3 周，每 4 周为 1 周期。

这些研究的主要疗效指标是临床获益反应，主要体现在止痛药的消耗、疼痛强度、行为状态和体重改变等临床因素的改善。该 2 项临床研究方案设计过程中对预期的变量改善进行了定义。如果出现以下的 1 种情况，患者被认为具有临床获益。

i)：患者疼痛强度减轻 50%以上(疼痛记忆评价卡片法)或止痛药的消耗或行为状态(Karnofsky 行为状态)评分改善 20 分或以上，至少持续 4 周，而其他指标无任何持续的恶化。持续的恶化定义为在最初的 12 周治疗过程中，任何的疼痛强度或止痛药消耗增加或行为状态评分降低达 20 分，持续 4 周。

或者ii)：患者所有上述的指标稳定,有显著的非体液潴留性的持续的体重增加(≥7%，持续≥4 周)。

第 1 项多中心（来自美国和加拿大的 17 个中心）、前瞻、单盲、双组、随机临床研究中，对比了吉西他滨和 5-FU治疗既往未经过化疗的局部晚期或转移性胰腺癌。5-FU，每周 1 次，每次 600 mg/m²，30 分钟静脉给药。结果如下。吉西他滨治疗组较 5-FU 组患者的临床缓解率、生存期和疾病进展时间有统计学意义的显著增加。两组都没有观察到明确的肿瘤客观缓解。

吉西他滨对比 5-FU治疗胰腺癌：本药组患者数 63 人（男性 34 人，女性 29 人）；5-FU组患者数 63 人（男性 34 人，女性 29 人）。

中位年龄：本药组 62 岁（年龄分布 37-79 岁）；5-FU组 61 岁（年龄分布 36-77 岁）。

IV期病变：本药组占 71.4%；5-FU组占 76.2%。

基线KPS（Karnofsky行为状态）≥70%：本药组占 69.8%；5-FU组占 68.3%。

临床获益率：本药组占 22.2%（患者数=14）；5-FU组占 4.8%（患者数=3），p=0.004（临床获益反应的P值应用双侧检验计算 2 个百分比的差异；其他的P值应用Log rank 检验计算至某事件发生率的差异）。

生存：中位生存时间 - 本药组为 5.7 个月；5-FU组为 4.2 个月。

6 月生存率 - 本药组为(N=30) 46%；5-FU组为(N=19) 29%。

9 月生存率 - 本药组为(N=14) 24%；5-FU组为(N=4) 5%。

12 月生存率 - 本药组为(N=9) 18% ; 5-FU组为(N=2) 2%。

范围 - 本药组为 0.2-18.6 个月 ; 5-FU组为 0.4-15.1+个月 (最后一次随访时无进展 ; 仍然存活)。

中位生存 95%CI - 本药组为 4.7-6.9 ; 5-FU组为 3.1-5.1。p=0.0009。

疾病进展时间 : 中位时间 - 本药组为 2.1 个月 (范围 0.1+[最后一次随访时无进展 ; 仍然存活]- 9.4) ; 5-FU组为 0.9 个月 (范围 0.1-12.0+[最后一次随访时无进展 ; 仍然存活])。

中位时间 95%CI - 本药组为 1.9-3.4 个月 ; 5-FU组为 0.9-1.1 个月, p=0.0013。

吉西他滨组 14 例患者、5-FU 治疗组 3 例患者达到了临床获益。吉西他滨组 1 例患者的 3 个主要疗效指标都得到了改善 (疼痛强度、止痛药消耗、行为状态), 吉西他滨组 11 例、5-FU组 2 例患者止痛药消耗和/或疼痛强度改善, 行为状态稳定。吉西他滨组 2 例患者止痛药消耗或疼痛强度改善, 行为状态也改善。5-FU 治疗组 1 例患者疼痛强度和止痛药消耗稳定而行为状态改善。2 组患者在体重增加方面都未达到临床获益。第 2 项研究为一项多中心 (17 个美国和加拿大的中心)、开放研究。63 例曾经应用过 5-FU或包含 5-FU化疗的晚期胰腺癌患者接受吉西他滨治疗, 结果显示临床缓解率为 27%, 中位生存期为 3.9 个月。

其他临床研究 :

观察到吉西他滨在每周应用超过 1 次以上或输注时间超过 60 分钟时毒性增加。评价吉西他滨最大耐受剂量 (MTD) 的临床研究应用方法为每天 1 次, 共用 5 天, 结果患者出现了明显的高血压和严重的流感样症状, 当剂量超过 10 mg/m²时, 患者无法耐受。这些事件的发生率和严重性与剂量相关。另一项I期临床研究中, 每周给药 2 次 (65 mg/m², 输注 30 分钟, 和 150 mg/m², 5 分钟推注) 的方案就达到了MTD。剂量限制性毒性为血小板减少、流感样症状和明显的衰弱。在I期研究中评估了最大耐受输注时间, 结果发现每周 1 次, 每次 300 mg/m², 输注时间超过 270 分钟即出现了临床显著的毒性 : 骨髓抑制。吉西他滨的半衰期受输注时间的影响, 如果用药频率超过每周 1 次或输注时间超过 60 分钟, 则毒性增加 (见【注意事项】)。

目前, 将本品用于治疗膀胱癌以及卵巢癌的适应症尚未在中国批准上市。

毒理研究: 临床前安全性研究 : 在鼠及狗为期 6 个月的重复剂量研究中, 主要发现有可逆的剂量依赖性的造血功能的抑制。

在体外突变实验和体内骨髓微核试验中发现, 吉西他滨可致突变。还未进行评价致癌可能的长期动物研究。在生育能力研究中发现, 吉西他滨可以引起雄性小鼠可逆性精子发生过少。还未发现对雌性动物的生育能力有影响。

动物试验表明吉西他滨具有生殖毒性, 如导致新生动物的生理缺陷或对胚胎或胎儿发育、妊娠过程或围产期及产后期的其他影响等。

药代动力学: 药代动力学特点 : 在 7 项研究, 共计 353 例患者中评价了吉西他滨的药代动力学特点。其中女性患者 121 例和男性患者 232 例, 年龄 29-79 岁之间。在这些患者中, 约 45%为非小细胞肺癌患者, 35%为胰腺癌患者。得到以下药代动力学参数的给药剂量范围是 500-2592 mg/m², 输液时间变化范围 0.4-1.2 小时。

血浆峰浓度 (输液结束后 5 分钟内得到) 为 3.2-45.5 ug/mL。按照 1000 mg/m²/30 min剂量给药, 输液结

束 30 min 内母体化合物血浆浓度可持续高于 5 ug/mL, 输液结束后 1 小时内, 其血浆浓度亦高于 0.4 ug/mL。

分布：中央腔隙的分布容积为女性 12.4 L/m² 和男性 17.5 L/m² (个体间差异为 91.9%)。周边隔室的分布容积为 47.4 L/m²。周边隔室的容积不与性别相关。

血浆蛋白结合可忽略不计。

半衰期：半衰期为 42-94 分钟, 与年龄和性别相关。对于推荐的给药方案, 吉西他滨在输液开始后的 5-11 小时内被完全清除。每周给药 1 次时, 吉西他滨不会产生蓄积。

代谢：吉西他滨在肝脏、肾脏、血液和其它组织中被胞苷脱氨酶快速代谢。在细胞内, 吉西他滨在细胞内代谢产生吉西他滨单磷酸、二磷酸和三磷酸核苷(dFdCMP、dFdCDP和dFdCTP), 其中dFdCDP和dFdCTP具有活性。这些细胞内形成的代谢物, 在血浆或尿液中都未曾检出。主要代谢物 2'-脱氧-2', 2'-二氟尿苷(dFdU) 没有活性, 在血浆和尿中均可检出。

排泄：全身清除率为 29.2 - 92.2 L/hr/m², 与性别和年龄相关 (个体差异为 52.2%)。清除率女性比男性低大约 25%。虽然清除速度很快, 男性和女性的清除率都随年龄增加而下降。吉西他滨推荐给药剂量为 1000 mg/m², 静脉滴注 30 分钟, 不必因男性和女性降低的清除率而减少吉西他滨的给药剂量。

经尿排泄：少于 10% 以原药形式排泄。

肾清除：2 - 7 L/hr/m²。

给药后 1 周内, 吉西他滨给药剂量的 92-98% 被检出, 其中 99% 主要以 dFdU 形式经尿排泄, 1% 经粪便排泄。

dFdCTP 的动力学：这一代谢物发现于外周血的单核细胞中, 以下信息均指在这类细胞中的情况。按 35 - 350 mg/m²/30 min 给药, dFdCTP 在细胞内浓度的递增与剂量增加成比例, 药物的稳态浓度为 0.4 - 5 ug/mL。吉西他滨血浆浓度超过 5 ug/mL 时, dFdCTP 浓度不再增加, 表明已在细胞内饱和。

终末消除半衰期：0.7 - 12 小时。

dFdU 的动力学特点：血浆峰浓度 (1000 mg/m², 静脉滴注 30 分钟, 结束后 3-15 分钟)：28-52 ug/mL。

每周 1 次给药后谷浓度：0.07-1.12 ug/mL, 无明显蓄积。

三相药时曲线终末期平均半衰期：65 小时 (范围 33-84 小时)。

dFdU 从母体药物中形成的比例：91 - 98%。

中央腔隙平均分布容积：18 L/m² (范围 11 - 22 L/m²)。

平均稳态分布容积 (V_{ss})：150 L/m² (范围 96 - 228 L/m²)。

组织分布：广泛。

平均表观清除率：2.5 L/hr/m² (范围 1 - 4 L/hr/m²)。

经尿排泄：全部。

吉西他滨与紫杉醇联合治疗：联合治疗并不改变吉西他滨或紫杉醇的药代动力学特点。

肾功能损伤：轻到中度的肾功能不全 (GFR 为 30 - 80 mL/min), 对吉西他滨药代动力学特点并没有出现一致性的显著影响。