

核准日期：2009年04月09日  
修改日期：2013年12月25日  
修改日期：2015年12月01日  
修改日期：2020年12月03日  
修改日期：2021年04月06日  
修改日期：2022年06月22日  
修改日期：2022年10月28日



益非®

# 注射用盐酸吉西他滨说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

## 【药品名称】

通用名称：注射用盐酸吉西他滨  
英文名称：Gemcitabine Hydrochloride for Injection  
汉语拼音：Zhushheyong Yansuan Jixitabin

## 【成份】

本品主要成份为盐酸吉西他滨。  
化学名称：2'-脱氧-2',2'-二氟胞嘧啶(β-异构体)盐酸盐  
化学结构式：  
分子式：C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>·HCl  
分子量：299.66  
辅料包括：甘露醇、醋酸氯、盐酸、氢氧化钠。

【性状】本品为白色疏松块状物或粉末。

## 【适应症】

本品可用于治疗以下疾病：

- 局部晚期或已转移的非小细胞肺癌；
- 局部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，除非临床上禁忌，否则既往化疗中不应使用过蒽环类抗生素。

## 【规格】

按 C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>·xH<sub>2</sub>O (x=1,2) 2g (2),1.0g

## 【用法用量】

剂量

成人：

非小细胞肺癌

单药治疗：

吉西他滨的推荐剂量为 1000mg/m<sup>2</sup>，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：

吉西他滨与铂类联合治疗有两种治疗方案，3 周疗法和 4 周疗法。  
3 周疗法：吉西他滨的推荐剂量为 1250mg/m<sup>2</sup>，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 1000mg/m<sup>2</sup>，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 1000mg/m<sup>2</sup>，静脉滴注 30 分钟，每周 1 次，连续 1 周，随后休息 1 周，最后的 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 175mg/m<sup>2</sup>，静脉滴注约 3 小时，随后在每 21 天和第 8 天给予吉西他滨 1250mg/m<sup>2</sup>，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 + 紫杉醇联合治疗之前，患者的粒细胞绝对计数应至少为 1,500 × 10<sup>9</sup>/L。

毒性及不良反应性状的剂量调整

因非血液毒性性状的剂量调整

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毒性性状。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 的非血液毒性性状，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。

对于铂类、卡铂和紫杉醇在联合用药时的剂量调整，请参照相关产品的说明书。

因血液毒性性状的剂量调整

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 1,500 × 10<sup>9</sup>/L，且血小板计数需达到 100,000 × 10<sup>9</sup>/L。

治疗周期内

治疗周期内吉西他滨的剂量将调整应根据下面的表格进行：

吉西他滨单独用药或与原铂类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 (x10 <sup>9</sup> /L)	血小板计数 (x10 <sup>9</sup> /L)	吉西他滨标准剂量的百分比 (%)
≥ 1,000 且	> 100,000	100
500-1,000 或	50,000-100,000	75
< 500 或	< 50,000	停药

\* 在该治疗周期内，在粒细胞绝对计数未恢复到至少 500 × 10<sup>9</sup>/L，血小板计数未恢复到至少 50,000 × 10<sup>9</sup>/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 (x10 <sup>9</sup> /L)	血小板计数 (x10 <sup>9</sup> /L)	吉西他滨标准剂量的百分比 (%)
≥ 1,200 且	> 75,000	100
1,000- < 1,200 或	50,000-75,000	75
700- < 1,000 且	≥ 50,000	50
< 700 或	< 50,000	停药

\* 在治疗周期内不能继续治疗。下一周期的第 1 天，若患者粒细胞绝对计数达到至少 1,500 × 10<sup>9</sup>/L，血小板计数达到 100,000 (x10<sup>9</sup>/L)，可开始治疗。

对于所有适应症，按血液学毒性对相邻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 × 10<sup>9</sup>/L 持续 5 天以上
- 粒细胞绝对计数 < 100 × 10<sup>9</sup>/L 持续 3 天以上
- 发热性中性粒细胞减少症
- 血小板 < 25,000 × 10<sup>9</sup>/L
- 由于毒性治疗周期延迟一周以上。

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。若发生非预期途径给药，必须立即停止给药。

制备装置和其他操作特别注意事项

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穿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，应立即用温水彻底冲洗眼睛。如果持续刺激，应咨询医生。如果溶液溅到皮肤上，应用水和肥皂清洗。

重新溶解和进一步稀释，如适用 操作指导

浓度为 9mg/ml(0.9%)的氯化钠注射液 (不含防腐剂) 是唯一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 40mg/ml。如果重新溶解液浓度大于 40mg/ml，可能会导致药物溶解不完全，应该避免。

1. 重新溶解及进一步稀释静融液注用吉西他滨时应无盖操作。  
2. 重新溶解时，将 5ml 浓度为 9mg/ml (0.9%) 的无菌无防腐剂的氯化钠注射液加入到 0.2g 规格的小瓶中将将 25ml 浓度为 9mg/ml (0.9%) 的无菌无防腐剂的氯化钠注射液加入到 1.0g 规格的小瓶中，重新溶解后溶液的总容积分别是 5.2ml (0.2g 规格) 或 26.3ml (1.0g 规格)，溶解后得到吉西他滨的浓度是 38mg/ml。计算时得到了去干颗粒的排水体积，需校正至溶解。

可以用 9mg/ml (0.9%) 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溶液。

3. 注射用药品溶液在使用前检查是否存在不溶性颗粒物和是否变色。如果发现有颗粒物，则不能使用。任何未使用过的产成品或废物都应根据当地要求处置。

特殊人群

肾或肝损伤患者

对于肝或肾功能损伤的患者，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】【见 药代动力学】。

【不良反应】

最常报告的吉西他滨治疗相关不良反应包括，大约 60% 的患者报告恶心 (伴或不伴呕吐)、肝转氨酶 (AST/ALT) 和碱性磷酸酶升高；大约 50% 的患者报告蛋白尿和血尿；10% - 40% 的患者报告呼吸困难 (肺患者中的发生率最高) 大约 25% 的患者报告过敏性皮肤反应，且在大约 10% 的患者中伴哮喘。

不良反 应的发生率和严重程度受到剂型、给药频率和给药间隔时间的影响。【见 注意事项】。剂量限制性毒性反应包括血小板、白细胞和粒细胞计数减少。【见 用法用量】。

临床前研究资料

不良事件的发生率：非常罕见 (≥ 1/10)、常见 (1/100 至 < 1/10)、罕见 (≥ 1/1000 至 1/100)、早见 (≥ 1/10,000 至 < 1/1000)、非常罕见 (< 1/10,000)。

下表列出了来自临床研究的不同反应及其发生率，在每个发生率分组下，不良反应按严重程度逐渐减轻的顺序排列。

系统器官分类	发生率分类
血液和淋巴系统疾病	非常罕见 · 白细胞减少症 (中性粒细胞减少症：3 级 = 19.3%，4 级 = 6%)，骨髓和脾异常是轻度至中度的，在多数情况下，骨髓粒会影响粒细胞计数。【见 用法用量】【见 注意事项】。
	· 血小板减少
	· 贫血
	罕见 · 发热性中性粒细胞减少症
	非常罕见 · 血小板增多症
免疫系统疾病	非常罕见 · 过敏反应
	罕见 · 厌食症
代谢和营养疾病	罕见 · 头痛
	· 失眠
	· 嗜睡
	罕见 · 除血管意外
神经系统疾病	非常罕见 · 可逆性后脑病综合征。【见 注意事项】)

心脏疾病	罕见 · 心律失常，主要为室上性心律失常 · 心力衰竭 · 早见 · 心肌梗死
	罕见 · 外周血管炎和坏疽的临床体征 · 低血压 · 非常罕见 · 毛细胞管壁综合征。【见 注意事项】)
血管疾病	非常罕见 · 呼吸困难——通常为轻度的，不需要治疗即可迅速消失。 罕见 · 咳嗽 · 鼻炎 罕见 · 间质性肺炎。【见 注意事项】) · 支气管痉挛——通常为轻度和短暂性的，但可能需要胃肠外治疗。
	罕见 · 肺水肿 · 成人呼吸窘迫综合征。【见 注意事项】)
胃肠道疾病	非常常见 · 呕吐 · 恶心 · 腹泻 · 口腔炎和口腔溃疡 · 便秘 非常罕见 · 缺血性结肠炎
	非常罕见 · 肝转氨酶 (AST 和 ALT) 和碱性磷酸酶升高 常见 · 胆红素升高 罕见 · 严重肝毒性，包括肝功能衰竭和死亡。
肝胆疾病	罕见 · γ-谷氨酰转氨酶 (GGT) 升高
	非常罕见 · 过敏性皮肤，往往伴瘙痒。 · 类天疱疮 罕见 · 痒疹 · 出汗
皮肤和皮下组织疾病	罕见 · 严重的皮肤反应，包括剥脱性皮炎和大疱性皮炎。 · 漆疮 · 水泡和疱疹形成 · 水肿
	非常罕见 · 中毒性表皮坏死松解症 · 重症多形红斑综合征
骨髓内与结缔组织疾病	罕见 · 骨髓炎 · 肌腱炎
	非常罕见 · 血尿 · 轻度蛋白尿
肾脏和泌尿系统疾病	非常罕见 · 肾功能衰竭。【见 注意事项】) · 急性肾损伤综合征。【见 注意事项】)
	非常罕见 · 流感样症状——最常见的症状包括发热、头痛、寒战、肌痛、乏力和厌食。此外，还报告了咳嗽、鼻炎、萎靡不振、出汗和睡眠障碍等症状。 · 水肿 / 外周水肿——包括面部水肿。停药后，水肿通常是可逆的。
全身疾病和给药部位反应	罕见 · 发热 · 乏力 · 寒战 罕见 · 注射部位反应——主要是轻度的
	罕见 · 药物毒性。【见 药物相互作用】) · 放射记忆

### 联合治疗用于乳腺癌

当吉西他滨与紫杉醇联合用药时, 3级和 4 级血液学毒性的发生率升高, 尤其是中性粒细胞减少症, 然而, 这些不良反应的增多与临床或心血管事件的发生率升高并无相关性。当吉西他滨与紫杉醇联合用药时, 疲劳和发热性中性粒细胞减少症的发生率升高, 疲劳在第一个治疗周期期间通常减轻或可消失, 并且与贫血无关。

	3级和 4 级不良事件紫杉醇组、紫杉醇联合吉西他滨患者比例 %	
	紫杉醇组 (N=259)	吉西他滨联合紫杉醇组 (N=262)
实验室	3 级	4 级
贫血	5 (1.9)	11 (4.1)
血小板减少症	0	14 (5.3)
中性粒细胞减少症	11 (4.2)	45 (17.2)
非实验室		
发热性中性粒细胞减少症	3 (1.2)	11 (4.1)
疲劳	3 (1.2)	2 (0.8)
恶心	5 (1.9)	9 (3.4)
呕吐/腹泻	2 (0.8)	1 (0.4)
淋巴结肿大	9 (3.5)	10 (4.0)

\* 在吉西他滨联合紫杉醇治疗组和紫杉醇单药治疗组中, 分别有 12.6% 和 5.0% 的患者发生了 4 级中性粒细胞减少症, 且持续 7 天以上。

### 联合治疗用于脑肿瘤

	3 级和 4 级不良事件 MVACs, 吉西他滨联合铂铂		患者比例 %	
	MVAC 甲组(甲氨蝶呤、长春碱、多柔比星和铂铂) (N=196)	吉西他滨联合铂铂(N=200)	3 级	4 级
实验室				
贫血	30 (16)	4 (2)	4 (7.24)	7 (4)
血小板减少症	15 (8)	25 (13)	5 (7.29)	5 (7.29)
非实验室				
恶心和呕吐	37 (19)	3 (2)	4 (4.22)	0 (0)
腹泻	15 (8)	1 (1)	6 (3)	1 (1)
疲劳	19 (10)	10 (5)	4 (2)	0 (0)
口腔炎	34 (18)	8 (4)	2 (1)	0 (0)

### 联合治疗用于卵巢癌

	3 级和 4 级不良事件卡铂 vs. 吉西他滨联合卡铂		患者比例 %	
	卡铂组 (N=174)	吉西他滨联合卡铂组 (N=175)	3 级	4 级
实验室				
贫血	10 (5.7)	4 (2.3)	39 (22.3)	9 (5.1)
中性粒细胞减少症	19 (10.9)	2 (1.1)	73 (41.7)	50 (28.6)
血小板减少症	18 (10.3)	2 (1.1)	53 (30.3)	8 (4.6)
白细胞减少症	11 (6.3)	1 (0.6)	84 (48.0)	35 (1.9)
非实验室				
出血	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.8)	0 (0.0)
发热性中性粒细胞减少症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
感染 (不包括中性粒细胞减少)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)

吉西他滨联合卡铂治疗组中感觉神经病变的发生率高于卡铂单药治疗组。

### 【禁忌】

- 对吉西他滨或任何辅料有过敏反应的患者
- 吉西他滨与放疗同时应用于治疗肿瘤, 由于辐射敏化和发生严重肺炎及食管障碍样变性的风险。
- 在严重肾功能不全的患者中联合应用吉西他滨与铂。

### 【注意事项】

延长治疗时间和增加给药频率都可能增加毒性。

血液学毒性

吉西他滨可引起骨髓抑制, 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, 必须监测血细胞、白细胞、红细胞计数, 当证实有药物引起的骨髓抑制时, 应暂停治疗或调整治疗方案 (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, 与其他抗肿瘤药物可能产生联合或序贯化疗时, 应考虑对骨髓抑制作用的累积。

肝肾功能损伤

对于肝肾功能损伤的患者, 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意见 (见【用法用量】)。

给药已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, 可能会导致肝肾功能损伤恶化。

应定期对患者进行肝肾功能 (包括病毒学检查) 的临床评估。

同步化疗

同步化疗 (化疗与放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 (详见信息和推荐剂量见【药物相互作用】)。

活疫苗

不建议接受吉西他滨治疗的患者使用减毒活疫苗和其他减毒活疫苗 (见【药物相互作用】)。

可逆性后部脑病综合征 (PRES)

在接受吉西他滨单药治疗或联合其他化疗药物治疗的患者中, 有可逆性后部脑病综合征 (Posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES) 的报告。PRES 具有潜在的严重后果, 在大多数接受吉西他滨治疗的患者有 PRES 的患者中, 有急性高血压和癫痫发作的报告, 但是也可能存在其他状况, 例如头痛、嗜睡、意识模糊和失明。磁共振成像 (Magnetic resonance imaging, MRI) 确诊可逆性后部脑病综合征的最佳方法。在接受适当的支持性治疗的情况下, PRES 一般是可逆

的, 如果在给药期间发生 PRES, 则应永久停止吉西他滨给药, 并给予支持性治疗, 包括血压控制和抗癫痫治疗。

心血管系统

由于吉西他滨有引起心脏和/或血管异常的风险, 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。

心电图异常综合征

在接受吉西他滨单药治疗或联合治疗的患者中, 有心电图异常综合征的报告 (见【不良反应】)。如果及早发现并且给予恰当处理, 这类病情通常可治。然而, 仍然有死亡病例的报告。发生心电图异常综合征的患者会出现系统性心电图异常性传导性增高, 导致液体和蛋白从血管内渗透到血管中, 临床表现包括全身水肿、体重增加、低白蛋白血症、重度低血压、急性肾损伤和肺水肿。如果吉西他滨给药期间出现心电图异常综合征, 则应停止吉西他滨给药, 并给予支持性治疗。心电图异常综合征发生于后阶段的治疗周期中, 且已有文献报告心电图异常综合征与呼吸窘迫综合征有关。

与吉西他滨治疗相关的肺毒性, 有时甚至呈严重肺毒性(肺水肿、间质性肺炎或成人呼吸窘迫综合征 ARDS) 有所报告, 一旦发生, 应考虑停用吉西他滨, 早期采用支持性治疗措施可能有助于缓解病情。

溶血性尿毒综合征

在使用吉西他滨的患者中少见类似溶血性尿毒综合征 (HUS) 的临床表现 (上市后数据, 见【不良反应】)。HUS 是一种潜在的危及生命的疾病, 若有或疑似溶血性尿毒综合征, 如贫血/血小板减少/血清肌酐迅速下降、溶血性贫血、肌酐、尿素氮、乳酸脱氢酶上升, 应立即停药。停药后, 患者有或疑似仍可能为不可逆的, 应给予透析治疗。

生育能力

在对有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减少 (详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。

铂

规格为 0.2g/瓶的吉西他滨中含有铂 3.5mg (< 1mmol)。

规格为 1.0g/瓶的吉西他滨中含有铂 17.5mg (< 1mmol)。

对肾脏和泌尿系统的影响

尚未进行关于吉西他滨对肾脏和泌尿系统影响的研究, 但已有报告显示吉西他滨可引起轻到中重度肾损伤, 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限制酒精和泌尿系统, 患者若在此期已不再用药, 则不再适用。

不相容性

除了【制剂处置操作特别注意事项】中规定的药品外, 本品不得和其他药品混合。

【孕产妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

尚未有足够的证据显示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, 妊娠期间妇女应避免应用吉西他滨, 除非有明确地必要。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

尚不明确吉西他滨是否可以以乳汁分泌, 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。

生育能力

在对有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减少 (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。

【儿童用药】

由于没有充分的证据支持儿童用药的有效性及安全性, 因此不建议将吉西他滨用于 18 岁以下的儿童。

【老年用药】

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。

【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

同步化疗 (化疗治疗同时应用或者不同治疗间的间隔 < 7 天) 与一种或多技术综合治疗有关的毒性取决于许多不同的因素, 其毒性包括骨髓抑制、肾毒性、肝毒性、胃肠道毒性、嗜睡和嗜睡样状态等。临床前研究也提示, 吉西他滨具有放疗增敏作用。在单一治疗组中, 非小细胞肺癌患者在连续 6 周内同时接受总量为 100mg/m<sup>2</sup> 的吉西他滨与放疗联合治疗, 观察到患者出现严重的、具有潜在致命性的黏膜炎, 特别是食管炎和肺炎, 正在接受大量剂量的患者尤其如此 (中位治疗量 4795cm<sup>2</sup>)。此正在进行的研究表明, 在了解可耐受毒性的情况下, 进行放疗的同时给予相对较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 期临床试验中, 在 6 周的时间间隔同时给予了剂量为 66Gy 的胸部放疗、吉西他滨 60mg/m<sup>2</sup> 4 次和铂 80mg/m<sup>2</sup> 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治疗方案。

同步化疗 (间隔 > 7 天) - 数据分析显示, 在接受治疗后 7 天以上的时间内应用吉西他滨治疗, 不会使毒性增加, 但可能出现放射反应。研究资料显示, 吉西他滨治疗应在放疗毒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, 食管炎、大肠炎和肺炎), 这些损伤与患者放疗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, 不建议使用减毒活疫苗和其他减毒活疫苗, 特别是对免疫抑制患者 (见【禁忌】)。

【药物相互作用】

对吉西他滨过量无解毒剂, 每隔小时静脉滴注给药 5700mg/m<sup>2</sup>, 输注时间 30 分钟以上, 所产生的毒性反应是临床可接受的。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。

【药理毒理】

作用机制

吉西他滨主要作用于 DNA 合成期的细胞, 可以阻止细胞由 G<sub>1</sub> 期进入 S 期, 吉西他滨可被核苷酸代谢为二磷酸核苷 (dFdCDP) 和三磷酸核苷 (dFdCTP), dFdCTP 即抑制核苷酸还原酶, 负责催化合成 DNA 合成所必需的 5,2-脱氧胸苷酸核糖苷, 导致包括 dCTP 在内的脱氧核苷酸浓度降低。dFdCTP 与 dCTP 竞争掺入至 DNA 链中, dFdCTP 引发细胞内 dCTP 浓度降低更加剧了 dFdCTP 掺入至 DNA 链中 (自增强作用), 吉西他滨掺入至 DNA 链后, 延伸的 DNA 链中只增加一个额外的核苷酸, 最终导致凋亡性细胞死亡的启动。

毒理学作用

遗传毒性

体外小鼠淋巴细胞 (L5178Y) 试验结果显示吉西他滨具有致突变性, 小鼠体内骨髓微核试验结果显示吉西他滨具有致染色体断裂毒性。

生殖毒性

经小鼠腹腔注射吉西他滨 0.5 mg/kg/天 (以体表面积计算, 约为临床剂量 1000 mg/m<sup>2</sup> 的 1/700), 可引起中至重度的精子形成减少、精子降低以及着床减少。雌性小鼠腹腔注射吉西他滨 1.5 mg/kg/天 (以体表面积计算, 约为临床剂量 1000 mg/m<sup>2</sup> 的 1/200), 可见母体毒性, 如雌性小鼠生育力降低, 0.25 mg/kg/天剂量 (以体表面积计算, 约为临床剂量 1000 mg/m<sup>2</sup> 的 1/1300 可见胚胎死亡或畸形性)。

吉西他滨在小鼠中具有胚胎毒性, 妊娠小鼠给予吉西他滨 1.5 mg/kg/天 (以体表面积计算, 约为临床剂量 1000 mg/m<sup>2</sup> 的 0.005 倍), 可引起胎仔畸形率升高 (膀胱、胃化不完全), 吉西他滨在兔中具有胚胎和胎仔毒性, 妊娠兔给予吉西他滨 0.1 mg/kg/天 (以体表面积计算, 约为临床剂量 1000 mg/m<sup>2</sup> 的 0.002 倍), 可引起胎仔毒性 (存活胎仔减少、每窝胎仔数减少、每窝胎仔畸形率升高、肺动脉畸形、脑膜缺损)。

致毒性

尚未开展监测吉西他滨的长期致癌性研究。

【药代动力学】

药代动力学特点

在 I 期临床试验中, 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, 年龄在 29-79 岁之间。在这些患者中, 约 45% 为非小细胞肺癌患者, 35% 为肺癌患者, 得到以下药代动力学参数的给药剂量范围是 500-2502mg/m<sup>2</sup>, 输注时间范围 0.4-1.2 小时。

血浆峰浓度 (输注结束后 5 分钟内得到) 为 3.2-45.5 μg/mL, 按照 1000 mg/m<sup>2</sup>/30min 剂量给药, 输注结束 30min 内母体化合物血浆浓度持续高于 5 μg/mL, 输注结束后 5 小时内, 其血浆浓度亦高于 0.4 μg/mL。

分布

中央隔室的分布容积为女性 12.4 L/m<sup>2</sup> 和男性 17.5 L/m<sup>2</sup>, 个体差异为 91.9%。

周边隔室的分布容积为 47.4 L/m<sup>2</sup>, 周边隔室的容积不与性别相关。

血浆蛋白结合率忽略不计。

半衰期: 半衰期为 42-94 分钟, 与年龄和性别无关。对于推荐的给药方案, 吉西他滨在输液开始后 5-11 小时时被完全清除, 每周给药一次时, 吉西他滨不会产生蓄积。

吉西他滨在肝脏、肾脏、血液和其他组织中经葡萄糖苷酶快速代谢, 在细胞内, 吉西他滨在细胞内代谢产生吉西他滨磷酸、二磷酸和三磷酸核苷 (dFdCDP, dFdCTP 和 dFdUTP), 其中 dFdCTP 和 dFdUTP 具有活性。这些细胞内形成的核苷酸, 在血浆或尿液中并未检测到, 主要代谢产物为 2-脱氧-2', 2''-二氟尿嘧啶 (dFU) (没有活性, 在尿和尿中亦可检出)。

排泄

全身清除率为 29.2 L/hr/m<sup>2</sup>-92.2 L/hr/m<sup>2</sup>, 与性别和年龄相关 (个体差异为 52.2%)。清除率受女性比例较大约 25%。虽然清除速度很快, 男性和女性的清除率随年龄增加而下降。吉西他滨推荐给药剂量为 1000mg/m<sup>2</sup>, 静脉滴注 30 分钟, 不必男性及女性降低清除率而减少吉西他滨的给药量。

经尿排泄: 少于 10% 以原药形式排泄。

经粪排泄: 2-7 L/hr/m<sup>2</sup>。

给药一周内, 吉西他滨给药剂量的 92-98% 被排出, 其中 99% 主要以 dFU 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/m<sup>2</sup>/30min 给药, dFdCTP 在细胞内浓度的递增与剂量增加成正比。药物的稳态浓度为 0.4-5 μg/mL。吉西他滨血浆浓度超过 5 μg/mL 时, dFdCTP 浓度不再增加, 表明已在细胞内饱和。

经尿清除半衰期: 0.7-1.2 小时。

血液浓度: 1000mg/m<sup>2</sup>, 静脉滴注 30 分钟, 结束后 3-15 分钟); 28-52 μg/mL。

每周一次给药时谷浓度: 0.07-1.12 μg/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)。

dFU 从母体药物中形成的比例: 91%-98%。

中央腔室平均分布容积: 18L/m<sup>2</sup> (范围 11-22 L/m<sup>2</sup>)。

血浆蛋白结合率 Vss: 150 L/m<sup>2</sup> (范围 96-228 L/m<sup>2</sup>)。

组织分布: 广泛。

平均表观清除率: 2.5 L/hr/m<sup>2</sup> (范围 1-4 L/hr/m<sup>2</sup>)。

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。

肾毒性

接受中重度的肾功能不全 (GFR 从 30ml/min-80ml/min), 对吉西他滨药代动力学特点并无出现一致性的显著影响。

【贮藏】 室温保存 (5 - 30 °C)。

【包装】 (1) 1.0g; 中硼硅玻璃管制注射剂瓶包装, 1 瓶 / 盒;

(2) 1.0g; 中硼硅玻璃管制注射剂瓶包装, 1 瓶 / 盒; 中硼硅玻璃管制注射剂瓶包装, 1 瓶 / 盒。

【有效期】 36 个月

【执行标准】 国家药品监督管理局标准 YBH04602021

【批准文号】

(1) 1.0g 规格, 国药准字 H20093403; (2) 1.0g 规格, 国药准字 H20093404

【上市许可持有人】

企业名称: 南京正大天晴制药有限公司

注册地址: 南京经济技术开发区惠康路 9 号

邮政编码: 210038

联系电话: 025-85110999

传真号码: 025-85803122

网址: www.jnjctq.com

【生产企业】

企业名称: 南京正大天晴制药有限公司

生产地址: 南京经济技术开发区惠康路 99 号

邮政编码: 210046

联系电话: 025-85110999

传真号码: 025-85803122

网址: www.jnjctq.com