

核准日期:

修订日期:

## 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

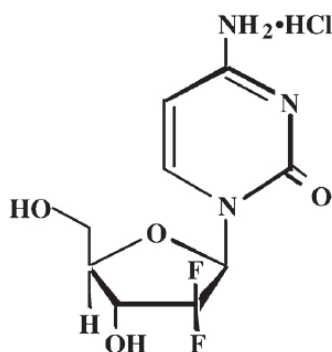
汉语拼音: Zhushheyong Yansuan Jixitabin

### 【成份】

活性成份: 盐酸吉西他滨

化学名称: 2'-脱氧-2',2'-二氟胞苷(β-异构体)盐酸盐

化学结构式:



国家药品监督管理局  
药品批准证明文件  
附件骑缝章

分子式:  $C_9H_{11}F_2N_3O_4 \cdot HCl$

分子量: 299.66

辅料: 甘露醇、无水醋酸钠、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;
- 本品联合信迪利单抗和铂类化疗适用于不可手术切除的局部晚期或转移性鳞状非小细胞肺癌的一线治疗;
- 局部晚期或已转移的胰腺癌;

一 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。

### 【规格】

按  $C_9H_{11}F_2N_3O_4$  计 (1) 0.2g (2) 1.0g

### 【用法用量】

仅具有抗癌化疗药物使用资格的医生才可开具吉西他滨处方。

### 剂量

成人：

#### 非小细胞肺癌

单药治疗：

吉西他滨的推荐剂量为  $1000\text{mg}/\text{m}^2$ ，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  $1250\text{mg}/\text{m}^2$ ，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  $1000\text{mg}/\text{m}^2$ ，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。

#### 晚期或转移性鳞状非小细胞肺癌

吉西他滨联合信迪利单抗和铂类化疗治疗：吉西他滨的推荐剂量为  $1000\text{mg}/\text{m}^2$ ，静脉滴注 30 分钟。每 21 天一治疗周期，每治疗周期第 1 天、第 8 天给药，铂类每治疗周期第 1 天给药，最多 6 个周期，信迪利单抗每治疗周期第 1 天给药，持续使用。信迪利单抗联合化疗给药时，应首先给予信迪利单抗。

#### 胰腺癌

吉西他滨推荐剂量为  $1000\text{mg}/\text{m}^2$ ，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(175mg/m<sup>2</sup>)，静脉滴注约 3 小时，随后在第 1 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+紫杉醇联合化疗之前，患者的粒细胞绝对计数应至少为 1,500 (×10<sup>6</sup>/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 1,500 (×10<sup>6</sup>/L)，且血小板计数需达到 100,000 (×10<sup>6</sup>/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表格进行：

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 (×10 <sup>6</sup> /L)	血小板计数 (×10 <sup>6</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>6</sup>/L)，血小板计数未恢复到至少 50,000 (×10<sup>6</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 (×10 <sup>6</sup> /L)	血小板计数 (×10 <sup>6</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*

\*在治疗周期内不能恢复治疗。下一周期的第 1 天，若患者粒细胞绝对计数达到至少 1,500 ( $\times 10^6/L$ )，血小板计数达到 100,000 ( $\times 10^6/L$ )，可开始治疗。

**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 $<25,000 \times 10^6/L$
- 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。若发生非静脉途径给药，必须立即停止给药。

重新溶解的操作指导见[制备处置和其他操作特别注意事项]。

**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】和【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）、肝脏转氨酶（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（肺癌患者中的发生率最高）；大约 25%的患者报告过敏性皮疹，且在大约 10%的患者中伴随瘙痒。

不良反应的发生频率和严重程度受到剂量、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】）。

**临床研究资料**

不良事件的发生率：非常常见( $\geq 1/10$ )、常见( $1/100$  至  $< 1/10$ )、偶见( $\geq 1/1000$  至  $< 1/100$ )、罕见( $\geq 1/10,000$  至  $< 1/1000$ )、非常罕见( $< 1/10,000$ )且未知(无法从可用数据中估算)。

下表列出了来自于临床研究的不良反应及其发生率。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
感染	<p><b>常见</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 感染</li> </ul> <p><b>未知</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 败血症</li> </ul>
血液和淋巴系统疾病	<p><b>非常常见</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 白细胞减少症(中性粒细胞减少症：3级=19.3%；4级=6%)。</li> </ul> <p>骨髓抑制常常是轻度至中度的，在多数情况下，骨髓抑制会影响粒细胞计数(见【用法用量】和【注意事项】)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 血小板减少</li> <li>• 贫血</li> </ul> <p><b>常见</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 发热性中性粒细胞减少症</li> </ul> <p><b>非常罕见</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 血小板增多症</li> <li>• 血栓性微血管病</li> </ul>
免疫系统疾病	<p><b>非常罕见</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 过敏样反应</li> </ul>
代谢和营养疾病	<p><b>常见</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 厌食症</li> </ul>
神经系统疾病	<p><b>常见</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 头痛</li> <li>• 失眠</li> <li>• 嗜睡</li> </ul> <p><b>偶见</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 脑血管意外</li> </ul> <p><b>非常罕见</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 可逆性后部脑病综合征(见【注意事项】)</li> </ul>
心脏疾病	<p><b>偶见</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 心律失常，主要为室上性心律失常</li> <li>• 心力衰竭</li> </ul> <p><b>罕见</b></p>

系统器官分类	发生率分类
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 心肌梗死</li> </ul>
血管疾病	<p><b>罕见</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 外周血管炎和坏疽的临床体征</li> <li>• 低血压</li> </ul> <p><b>非常罕见</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 毛细血管渗漏综合征（见【注意事项】）</li> </ul>
呼吸、胸部和纵膈疾病	<p><b>非常常见</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 呼吸困难——通常为轻度的，不需要治疗即可迅速消失</li> </ul> <p><b>常见</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 咳嗽</li> <li>• 鼻炎</li> </ul> <p><b>偶见</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 间质性肺炎（见【注意事项】）</li> <li>• 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</li> </ul> <p><b>罕见</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 肺水肿</li> <li>• 成人呼吸窘迫综合征（见【注意事项】）</li> </ul>
胃肠疾病	<p><b>非常常见</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 呕吐</li> <li>• 恶心</li> </ul> <p><b>常见</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 腹泻</li> <li>• 口腔炎和口腔溃疡</li> <li>• 便秘</li> </ul> <p><b>非常罕见</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 缺血性结肠炎</li> </ul>
肝胆疾病	<p><b>非常常见</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 肝脏转氨酶(AST 和 ALT)和碱性磷酸酶升高</li> </ul> <p><b>常见</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 胆红素升高</li> </ul> <p><b>偶见</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 严重肝毒性，包括肝功能衰竭和死亡</li> </ul> <p><b>罕见</b></p>

系统器官分类	发生率分类
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\gamma</math>-谷氨酰转肽酶（GGT）升高</li> </ul>
皮肤和皮下组织疾病	<p><b>非常常见</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 过敏性皮疹，往往伴随瘙痒</li> <li>• 秃头症</li> </ul> <p><b>常见</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 瘙痒</li> <li>• 出汗</li> </ul> <p><b>罕见</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 严重的皮肤反应，包括剥脱性皮炎和大疱性皮疹</li> <li>• 溃疡</li> <li>• 水疱和疮形成</li> <li>• 脱皮</li> </ul> <p><b>非常罕见</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 中毒性表皮坏死松解症</li> <li>• 重症多形红斑综合征</li> </ul> <p><b>未知：</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 假性蜂窝织炎</li> </ul>
骨骼肌肉与结缔组织疾病	<p><b>常见</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 背痛</li> <li>• 肌痛</li> </ul>
肾脏和泌尿系统疾病	<p><b>非常常见</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 血尿</li> <li>• 轻度蛋白尿</li> </ul> <p><b>偶见</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 肾功能衰竭（见【注意事项】）</li> <li>• 溶血性尿毒综合征（见【注意事项】）</li> </ul>
全身疾病和给药部位反应	<p><b>非常常见</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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。</li> <li>• 水肿/外周水肿——包括面部水肿。停药后，水肿通常是可逆的。</li> </ul> <p><b>常见</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 发热</li> <li>• 乏力</li> <li>• 寒战</li> </ul>

系统器官分类	发生率分类
	罕见 • 注射部位反应——主要是轻度的
损伤、中毒和操作并发症	罕见 • 放射毒性（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感染或出血性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结束后通常可以消失，并且与贫血无关。

3级和4级不良事件 紫杉醇 vs. 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)	
	3级	4级	3级	4级
实验室				
贫血	5(1.9)	1(0.4)	15(5.7)	3(1.1)
血小板减少症	0	0	14(5.3)	1(0.4)
中性粒细胞减少症	11(4.2)	17(6.6)*	82(31.3)	45(17.2)*
非实验室				
发热性中性粒细胞减少症	3(1.2)	0	12(4.6)	1(0.4)
疲劳	3(1.2)	1(0.4)	15(5.7)	2(0.8)
腹泻	5(1.9)	0	8(3.1)	0
运动神经病变	2(0.8)	0	6(2.3)	1(0.4)
感觉神经病变	9(3.5)	0	14(5.3)	1(0.4)

\*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。

### 联合治疗用于膀胱癌

3级和4级不良事件 MVAC vs. 吉西他滨联合顺铂		
	患者比例 (%)	
	MVAC组（甲氨蝶呤、长春碱、多柔比	吉西他滨联合顺铂组



	星和顺铂) (N=196)		(N=200)	
	3级	4级	3级	4级
实验室				
贫血	30(16)	4(2)	47(24)	7(4)
血小板减少症	15(8)	25(13)	57(29)	57(29)
非实验室				
恶心和呕吐	37(19)	3(2)	44(22)	0(0)
腹泻	15(8)	1(1)	6(3)	0(0)
感染	19(10)	10(5)	4(2)	1(1)
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	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)	9(5.1)
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 (不伴有中性粒细胞减少)	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。

*联合信迪利单抗和铂类化疗用于晚期鳞状非小细胞肺癌*

吉西他滨联合信迪利单抗和铂类化疗用于鳞状非小细胞肺癌患者一线治疗 (ORIENT-12 研究) 时, 吉西他滨联合信迪利单抗和卡铂 3 级及以上发生率  $\geq 20\%$  的不良事件包括: 中性粒细胞计数降低、血小板计数降低、白细胞计数降低、贫血, 发生率  $\geq 1\%$  的不良事件包括: 感染性肺炎、低钠血症、淋巴细胞计数降低、淀粉酶升高、呕吐、发热性中性粒细胞减少症、低钾血症、高血压。

<b>≥3级不良事件</b>		
<b>吉西他滨联合安慰剂和卡铂 vs. 吉西他滨联合信迪利单抗和卡铂</b>		
	患者比例 (%)	
	吉西他滨联合安 慰剂和卡铂组 (N=178)	吉西他滨联合信 迪利单抗和卡铂 组(N=179)
	≥3级	≥3级
中性粒细胞计数降低	85(47.8)	87(48.6)
血小板计数降低	76(42.7)	81(45.3)
白细胞计数降低	65(36.5)	65(36.3)
贫血	57(32.0)	60(33.5)
感染性肺炎	17(9.6)	25(14.0)
低钠血症	9(5.1)	11(6.1)
淋巴细胞计数降低	7(3.9)	6(3.4)
淀粉酶升高	1(0.6)	6(3.4)
呕吐	4(2.2)	4(2.2)
发热性中性粒细胞减少症	4(2.2)	2(1.1)
低钾血症	4(2.2)	2(1.1)
高血压	2(1.1)	4(2.2)

### 【禁忌】

- 对吉西他滨或任何辅料高度过敏的患者
- 吉西他滨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联合应用吉西他滨与顺铂。
- 哺乳（见【孕妇及哺乳期妇女用药】）。

### 【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。

### **肝肾功能损伤**

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【用法用量】）。

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损伤恶化。

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。

### **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 $\leq 7$ 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】）。

### **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】）。

### **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症状，例如头痛、嗜睡、意识模糊和失明。磁共振成像（Magnetic resonance imaging, MRI）是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。

#### *毛细血管渗漏综合征*

在接受吉西他滨单药治疗或联合治疗的患者中，有毛细血管渗漏综合征的报告（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。发生毛细血管渗漏综合征的患者会出现系统性毛细血管通透性过高，导致液体和蛋白质从血管内渗漏到间质中。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毛细血管渗漏综合征，则应停止吉西他滨给药，并给予支持性治疗。毛细血管渗漏综合征可发生于后阶段的治疗周期中，且已有文献报告毛细血管渗漏综合征与成人呼吸窘迫综合征有关。

## **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。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**

### **溶血性尿毒症综合征**

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（上市后数据，见【不良反应】）。HUS 是一种潜在的可危及生命的疾病。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（见【药理毒理】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 0.2g 的注射用盐酸吉西他滨每瓶中含有钠 3.5mg (<1mmol)。

规格为 1.0g 的注射用盐酸吉西他滨每瓶中含有钠 17.5mg (<1mmol)。

## **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9mg/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40mg/ml。如

果重新溶解溶液浓度大于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脉滴注用吉西他滨时应无菌操作。
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规格的小瓶中或将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体积分别是5.26ml（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，计算时包括了冻干粉的排水体积。震荡至溶解。可以用9mg/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。
3. 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。

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℃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。

### **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，直到鉴定已不再困倦。

### **不相容性**

除了[制备处置和其他操作特别注意事项]中规定的药品外，本品不得和其它药品混合。

### **【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【药理毒理】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生。

### 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。

### **【儿童用药】**

由于没有充分的数据支持儿童用药的有效性 & 安全性，因此不推荐将吉西他滨用于 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（见【药代动力学】）。

### **【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 $\leq 7$ 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 $1,000\text{mg}/\text{m}^2$ 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 $4,795\text{cm}^3$ ]。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 $66\text{Gy}$ 的胸部放疗、吉西他滨( $600\text{mg}/\text{m}^2$ ，4次)和顺铂( $80\text{mg}/\text{m}^2$ ，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。

## 【药物过量】

对吉西他滨过量尚无解毒剂。隔周单次静脉滴注给药 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。

## 【药理毒理】

### 药效学特点

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，即吉西他滨主要作用于 DNA 合成期（S-期）的细胞，在一定的条件下，可以阻止 G1 期/S 期交接点的细胞进展。在体外，吉西他滨的细胞毒作用取决于浓度和时间。

### 动物模型中抗瘤活性的研究：

在肿瘤动物模型的研究中发现吉西他滨的抗肿瘤活性与给药的方式有关。每天给药的方法会导致动物死亡率很高，而抗肿瘤活性很低。当用每 3—4 天给药一次的方法，吉西他滨在非致死量时对小鼠的多种肿瘤均有很好的抗肿瘤活性。

### 作用机制：

细胞代谢和作用机制：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。dFdCDP 对酶的抑制作用可以降低脱氧核糖核苷的浓度，尤其是 dCTP 的浓度。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  $\epsilon$

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。

### **临床前安全性研究**

在鼠及犬为期 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500-2,592mg/m<sup>2</sup>，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3.2-45.5μg/ml。按照1000mg/m<sup>2</sup>/30min剂量给药，输液结束30min内母体化合物血浆浓度可持续高于5μg/ml，此后的1小时内，其血浆浓度亦高于0.4μg/ml。

#### **分布**

中央腔隙的分布容积为女性12.4L/m<sup>2</sup>和男性17.5L/m<sup>2</sup>（个体间差异为91.9%）。

周边隔室的分布容积为47.4L/m<sup>2</sup>。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。每周给药一次时，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。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29.2L/hr/m<sup>2</sup>-92.2L/hr/m<sup>2</sup>,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1000mg/m<sup>2</sup>,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:2-7L/hr/m<sup>2</sup>。

给药后一周内,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35-350mg/m<sup>2</sup>/30min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0.4-5μg/ml。吉西他滨血浆浓度超过5μg/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(1000mg/m<sup>2</sup>,静脉滴注30分钟,结束后3-15分钟):28-52μg/ml。

每周一次给药后谷浓度:0.07-1.12μg/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:18L/m<sup>2</sup>(范围11-22L/m<sup>2</sup>)。

平均稳态分布容积(V<sub>ss</sub>):150L/m<sup>2</sup>(范围96-228L/m<sup>2</sup>)。

组织分布:广泛。

平均表观清除率:2.5L/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。

### 肾功能损伤

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

#### 【贮藏】

室温保存（15~30℃）。

#### 【包装】

0.2g: 中硼硅玻璃管制注射剂瓶，注射用冷冻干燥无菌粉末用覆聚四氟乙烯/乙烯共聚物膜溴化丁基橡胶塞；10 瓶/盒。

1.0g: 中硼硅玻璃模制注射剂瓶，注射用冷冻干燥无菌粉末用覆聚四氟乙烯/乙烯共聚物膜溴化丁基橡胶塞；5 瓶/盒。

#### 【有效期】

18 个月

#### 【执行标准】

#### 【批准文号】

#### 【上市许可持有人】

名称：四川汇宇制药股份有限公司

注册地址：四川省内江市市中区汉阳路 333 号 3 幢

邮政编码：641000

电话号码：028-86021875；0832-8808022（药物警戒）

传真号码：0832-8808111

网址：<http://www.huiyupharma.com>

如有问题可与药品上市许可持有人联系

#### 【生产企业】

企业名称：四川汇宇制药股份有限公司

生产地址：四川省内江市市中区汉阳路 333 号 3 幢

邮政编码：641000

电话号码：028-86021875；0832-8808022（药物警戒）

传真号码：0832-8808111

网 址：<http://www.huiyupharma.com>