

Gemzar® 健擇注射劑

Gemcitabine

20mg/vial

專業人員版 | 林彥君藥師撰 方麗華藥師審

常見適應症 (藥物於 1996 年 FDA 允許上市)

- 單獨使用或與其他藥品併用，用於治療非小細胞肺癌、胰臟癌、膀胱癌、乳癌、卵巢癌等。
 - 轉移性乳癌 (與 paclitaxel 併用)，曾經使用過 anthracycline 類藥物後復發。
 - 晚期或無法手術切除之非小細胞肺癌(與 cisplatin 併用)
 - 晚期卵巢癌，曾經使用含鉑類藥物 (platinum-based) 治療後復發且間隔至少 6 個月，作為第二線治療。
 - 晚期或無法手術切除胰臟癌之第一線治療，或曾接受過 5-fluorouracil 治療

US FDA 適應症	試驗設計/適用病人	試驗結果	用法劑量
Breast cancer (metastatic) Gemcitabine 1250 mg/m ² + paclitaxel 175 mg/m ²	<u>RCT, phase 3</u> Gemcitabine 1250 mg/m ² + paclitaxel 175 mg/m ² (GP, n=266) vs paclitaxel 175 mg/m ² (P, n=263) <i>Clin Oncol 26:3950-3957</i>	GP vs P OS : 18.6 vs 15.8 months, p=0.0187 TTP: 6.14 vs 3.98 months, p=0.0002 RR: 41.4% v 26.2%; P = 0.0002 Gr 3/4 neutropenia and Gr 2-4 fatigue and neuropathy were slightly more prevalent on GP.	21-day cycle 1,250 mg/m ² on d1 and 8 + paclitaxel 175 mg/m ² before gem on d1

NSCLC (inoperable, locally advanced, or metastatic)	<u>RCT, phase 3</u> Gemcitabine 1000 mg/m ² + cisplatin 100 mg/m ² (G+C, n=262) vs cisplatin 100 mg/m ² (C, n=260) Oncology 2000; 14(7 Suppl 5):15-27.	GEM+C vs C OS :9.1 vs 7.6 months (p=0.004) TTP: 5.6 vs 3.7 months (p=0.0013) ORR: 30.4% v 11.1%; P <0.0001 Anemia, leukopenia, and thrombocytopenia were more frequently reported in the G+C arm	21-day schedule 1250 mg/m ² on d1 and 8; cisplatin 100 mg/m ² after gem on day 1 only
			28-day schedule 1000 mg/m ² on d 1, 8, and 15; cisplatin 100 mg/m ² after gem on day 1 only
Ovarian cancer (advanced)	<u>RCT, phase 3</u> Gemcitabine 1000 mg/m ² on d 1 and 8 + carboplatin AUC=4 on day 1 (n=178) vs carboplatin AUC=5 on day 1 (n=178) J Clin Oncol 2006; 24(29):4699-4707.	GEM+Cb vs Cb PFS: 8.6 vs 5.8 mo (p=0.0031) RR:47.2 vs 30.9% (p=.0016) OS: 18 vs 17.3 mo (p=0.7349) DoR: 8.4 vs 7.3 mo Gr.3/4 neutropenia, anemia and thrombocytopenia were more frequently reported in the G+Cb arm	21-day schedule 1000 mg/m ² on d1 and 8 + carboplatin AUC 4 IV on d1 after gemcitabine injection

<p>Pancreatic cancer</p> <p><u>locally advanced, (nonresectable stage II or stage III)</u></p> <p>ECOG PS 0 or 1</p> <p>FOLFIRINOX + Gemcitabine + nab-paclitaxel</p>	<p><u>RCT, phase 3</u></p> <p>FOLFIRINOX every 2 weeks (n=171) vs gemcitabine 1,000 mg/m² weekly for 7 of 8 weeks and then weekly for 3 of 4 weeks (n=171)</p> <p><i>N Engl J Med 2011; 364(19):1817-1825.</i></p>	<p>FOLFIRINOX vs GEM</p> <p>OS: 11.1 vs 6.8 mo (P<0.001)</p> <p>PFS: 6.4 vs 3.3 mo (P<0.001)</p> <p>ORR: 31.6 vs 9.4% (P<0.001)</p> <p>Gr.3/4 neutropenia, febrile neutropenia, thrombocytopenia, diarrhea and sensory neuropathy were more frequently reported in the FOLFIRINOX arm</p>	<p>GEM alone 1,000 mg/m² QW for 7 weeks followed by 1 week rest; then administer on d 1, 8, and 15 every 28 days</p>
<p>ECOG PS_≥2</p> <p>Gemcitabine alone</p> <p>gemcitabine + capecitabine</p> <p>J Clin Oncol 2016; 34(22):2654-2668.</p>	<p><u>RCT, phase 3</u></p> <p>Gemcitabine 1000 mg /m² + nab-paclitaxel 125 mg /m² [n=431]vs gemcitabine 1000 mg /m² [n=430]</p> <p><i>N Engl J Med 2013; 369(18):1691-1703.</i></p>	<p>G+ nab-P vs G</p> <p>OS: 8.5 vs 6.7 mo (P<0.001)</p> <p>PFS: 5.5 vs 3.7 mo (P<0.001)</p> <p>ORR: 23% vs 7% (P<0.001)</p> <p>1 year-survival: 35% vs 22%</p> <p>2 year-survival: 9% vs 4%</p> <p>Gr.3/4 neutropenia, fatigue, and neuropathy(improved to gr.1 in 29 d [median]) were more frequent in the G+ nab-P arm</p>	<p>GEM + nab-P</p> <p>GEM 1000 mg /m² + nab-paclitaxel 125 mg /m² on d 1, 8, 15, 29, 36, and 43 for cycle 1, then on days 1, 8, and 15 every 4 weeks for subsequent cycles</p>

<u>metastatic</u> ECOG 0 or 1 Gemcitabine+ nab-paclitaxel ECOG \geq 2 Gemcitabine alone, or + capecitabine or erlotinib	<u>RCT, phase 3</u> GEM 1,000 mg/m ² + capecitabine 1660 mg/m ² /d (n = 267) vs GEM 1,000 mg/m ² (n = 266) <i>J Clin Oncol 2009;</i> <i>27(33):5513-5518.</i>	GEM-CAP vs GEM PFS: 5.3 vs 3.8 mo (P = .004)) ORR: 19.1% v 12.4% (P = .034) OS: 7.1 vs 6.2 mo (NS)	GEM-CAP Gemcitabine 1000 mg/m ² weekly for 3 weeks Capecitabine 830 mg/m ² orally twice daily for 3 weeks Repeat every 4 weeks.
	<u>RCT, phase 3</u> Gemcitabine + erlotinib (100 or 150 mg/d orally) vs gemcitabine alone <i>J Clin Oncol 2007;</i> <i>25(15):1960-1966.</i>	G+ erlotinib vs G PFS 3.75 vs 3.55 mo (P = .004) 1 year-survival: 23% v 17% (P = .023) OS: 6.24 vs 5.91 months (NS)	G+erlotinib Gem 1,000 mg/m ² QW \times 7 wks followed by 1 week rest; then weekly for 3 weeks out of every 4 weeks + Erlotinib 100mg/d

* FOLFIRINOX (oxaliplatin 85 mg/m²; irinotecan 180 mg/m²; leucovorin 400 mg/m²; and fluorouracil, 400 mg/m² bolus followed by 2,400 mg/m² 46-hour continuous infusion, once every 2 weeks); G/GEM: gemcitabine
 * ORR: Objective response rate, TTP: Time to progression, OS: Overall survival, DoR: median duration of response, PFS: progression-free survival, NS: not significant

作用機轉

抑制 DNA 聚合酶及其它與 DNA 合成有關的酶活性，而抑制 DNA 合成，造成細胞死亡。

致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：低致吐風險（低於10%的病人會發生嘔吐）。
- 抑制血球生長程度：貧血(68%；3/4級1-7%)、嗜中性白血球減少(63%；3/4級6-19%)、血小板減少(24%；3/4級1-4%)、出血(17%；3/4級 <1%)。

注意事項及常見副作用

1. 心臟血管：周邊水腫 (20%)、水腫(≤13%)
2. 中樞神經系統：嗜睡(11%)、感覺異常(10%)。停藥後大多可緩解。
3. 皮膚系統：皮疹(30%)、掉髮(15%)
4. 胃腸道消化系統：噁心嘔吐(69%)、腹瀉(19%)、口腔黏膜破損(11% 3 級: <1%)。上述許多胃腸道症狀皆有藥物可緩解，若服藥後症狀仍持續請告知醫藥人員。噁心嘔吐，醫生會適當用藥預防這些副作用。若症狀仍持續請馬上連絡醫生。
5. 泌尿道系統：蛋白尿(45%)、血尿(35%)
6. 腎臟方面：血中尿素氮增加(16%)
7. 肝臟系統：肝功能指數升高(68%)，通常發生在開始用藥的兩個月內，當發現自己有出現黃疸情況(皮膚、眼白變黃、深核色尿液等情況)，請告知醫師。停藥後即可恢復。
8. 呼吸方面副作用：呼吸困難(23%；3/4級3%)、類流感症狀(19%)、支氣管痙攣(<2%)
9. 其它：感染(16%)、發燒(41%)。

註釋：當癌症藥物進行臨床試驗時，所收載的副作用，包括：藥物本身的副作用、原本疾病表現的症狀，或是當下併用的其他藥物的可能副作用。藥物副作用的定義是由美國癌症研究院制訂的常見毒性標準

(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) · 常使用來描述病人接受化學治療後，所發生器官毒性的嚴重度分級。毒性分級由器官系統的特別分類，分為輕微(1級)、中級(2級)、嚴重(3級)、致命(4級)或死亡(5級)。當發生3級以上的副作用時，需醫療介入處理且進行劑量調整或停藥；若發生4級情形，大多需要住院介入醫療處理。

劑量調整

➤ 腎功能調整：無建議劑量，須小心監測。

ESRD(血液透析)：在 gemcitabine 輸注後 6-12 小時後，開始洗腎。

➤ 肝功能不全：無建議劑量，注意副作用

Serum bilirubin >1.6 mg/dL: 開始 800 mg/m²;如可以耐受，可調高劑量。

➤ 依據副作用調整：

■ 非血液相關副作用：

✓ 第三/四級，暫停使用或降低劑量 50%直至副作用緩解

✓ 永久停用：無法解釋之呼吸困難、嚴重肝毒性、毛細血管滲漏症候群、可逆性後腦病變症候群、溶血性尿毒症候群。

■ 血液相關副作用：

發生	ANC (/mm ³)		PLT(/mm ³)	處理
Breast cancer				
Day 1	< 1,500	and	<100,000	暫停使用
Day 8	1,000 - 1,199	or	50,000 - 75,000	75% 全劑量
	700 - 999	and	≥ 50,000	50% 全劑量
	<700	or	<50,000	暫停使用

NSCLC (cisplatin dosage may also require adjustment)				
	500 - 999	or	50,000 - 99,999	75%全劑量
	<500	or	<50,000	暫停使用
Ovarian cancer				
Day 1	<1,500	or	<100,000	延遲治療 cycle
Day 8	1,000 - 1,499	or	75,000 - 99,999	50%全劑量
	<1,000	or	<75,000	暫停使用
Hematologic toxicity in previous cycle (dosing adjustment for subsequent cycles)				
第一次發生	ANC <500 超過 5 天、ANC <100 超過 3 天、febrile neutropenia、PLT <25,000、或因副作用延遲治療 >1 week			永久降劑量， 800 mg/m ² on d 1 and 8.
後續發生	ANC <500 超過 5 天、ANC <100 超過 3 天、neutropenic fever、PLT <25,000、或因副作用延遲治療 >1 week			永久降劑量， 800 mg/m ² on d 1.
Pancreatic cancer				
	500 - 999	or	50,000 - 99,999	75%全劑量
	<500	or	<50,000	暫停使用

警告/注意事項與不良反應有關的處理

副作用	處理
骨髓毒性	骨髓抑制在合併其他藥物治療時更容易發生。 劑量調整請見上述表格。
毛細血管滲漏症候群 (Capillary leak syndrome, CLS)	永久停用。 突發的、可逆性毛細血管高滲透性，血漿迅速從血管滲透到組織間隙。表現為全身性水腫、低蛋白血症、低血壓。 極少數機率發生，但後果嚴重。如有異常，應中止投與本劑。單用或合併其他藥物皆有報告發生
可逆性後腦病變症候群 (Posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)	永久停用。 曾有報告發生。症狀為頭痛、視力障礙、癲癇發作、意識狀態改變(意識混亂、昏睡)、高血壓
呼吸系統	曾有報告發生。包含成人呼吸窘迫症候群、間質性肺炎、肺水腫、肺纖維化。 發生時間：治療後 2 周以上。
溶血性尿毒症候群 (Hemolytic Uremic Syndrome, HUS)	永久停用。 極少見。發生在給藥期間或短暫 gemcitabine 治療之後，須立即處置。 臨床特徵包括有溶血性貧血、嚴重血小板低下症和急性腎損傷，嚴重可能造成不可逆腎衰竭，需要透析。因此腎功能不全時，給與 gemcitabine 時，要小心監測。
肝臟系統	曾有報告造成嚴重肝毒性(包含肝衰竭及死亡)。使用於肝功能不全病人(如 cirrhosis, hepatitis, alcoholism) 需特別注意

藥物交互作用

- COVID-19 疫苗：可能降低 COVID-19 疫苗效果
 - mRNA 疫苗：建議接種(包含第三劑加強劑[與前劑隔至少 3 個月]及第四劑加強劑[與前劑隔至少 4 個月])。建議至少於化學治療前 2 周接種，如需因要接種疫苗而延後治療則須由醫師評估病人狀況後決定。
 - 腺病毒載體疫苗：若第一劑接種腺病毒載體疫苗，建議第二劑接種 mRNA 疫苗。
- 非活性疫苗：盡量於治療前至少 2 週接種所有須接種之疫苗。若無法提早 2 週接種，則可於治療結束後至少 3 個月後再次接種。
- 存在潛在的顯著藥物交互作用，需要調整劑量或頻率，附加監測和/或選擇替代療法。請查閱藥物交互作用資料庫以取得更多詳細訊息。

臨床監測項目

- 全血球計數 Complete Blood Count 及白血球分類 Differential Count: 每次治療前
- 血小板計數 platelet count: 每次治療前
- 腎功能(Serum creatinine 及 BUN，治療前及定期追蹤)
- 肝功能指數(AST、ALT、billirubin，治療前及定期追蹤)
- 電解質：血鉀、鎂、鈣(若合併 cisplatin 使用)
- 妊娠狀態(若可能懷孕)
- 肺部功能及毒性
- 其他嚴重不良反應之症狀(HUS, CLS, PRES)
- 治療前檢驗乙型肝炎表面抗原(HBsAg)、乙型肝炎核心抗體(anti-HBc)、乙型肝炎表面抗體(anti-HBs)。有慢性或過去有 HBV 感染的病史，在檢測後，需要進行風險評估以確定是否需要抗病毒藥物預防。

➤ 藥師注意事項

- 常見 thrombocytopenia，需監測血小板數值。
- 低血鎂(30%)及低血鈣(18%)是 gemcitabine 併用 cisplatin 的資料。臨床如有症狀，醫師才會抽血檢查，一般不會常規抽血檢查。
- Dosing schedule and toxicity: 輸注勿超過 60 分鐘，因增加 volume of distribution 而增加藥物副作用。用於血液腫瘤治療，會把輸注時間延長至 3 小時。發生骨髓抑制就相對嚴重許多。
- Hemolytic uremic syndrome (溶血性尿毒症候群): 不常見。臨床特徵包括有溶血性貧血、血小板缺乏、腎衰竭。發生在給藥期間或短暫 gemcitabine 治療之後，如不馬上處理，腎衰竭會不可逆，而需洗腎。因此腎功能不全時，給與 gemcitabine 時，要小心監測。
- 肝指數升高約佔 2/3，通常為短暫且可自行恢復。
- Fever/Flu-like symptoms: 發燒佔 37%，通常伴隨有感冒症狀，如頭痛、發冷、咳嗽、流鼻涕、肌痛、疲倦、流汗、失眠，通常症狀輕微，acetaminophen 就可緩解症狀。
- Severe pulmonary toxicity (肺毒性): 給 gemcitabine 給藥期間，急性呼吸困難都會自行恢復。嚴重肺毒性，如肺水腫、interstitial pneumonitis 與 adult respiratory distress syndrome (ARDS) 很少見。症狀以漸進式呼吸困難、心跳過速、缺氧、胸部 X-ray 有浸潤，伴隨有發燒與咳嗽。因 gemcitabine 的結構式與 Ara-C 類似，認為造成肺毒性原因是 pulmonary capillary leakage。Risk factors: 先前肺或中隔腔有做過放療(RT)。處理: 停藥，可給 corticosteroids, diuretics, bronchodilators, oxygen.
- 紅疹: 局部輕微至中度嚴重。好發於軀幹與四肢，以 macular or finely granular maculopapular pruritic eruption 表現。會自行緩解，可給 topical corticosteroids 或 antihistamines (如 diphenhydramine)。
- 血管毒性，包括 thrombotic microangiopathy、veno-occlusive disease (VOD) 與 digital ischemic changes and necrosis 都有報告。機

轉未知，好發於累積劑量 > 10,000 mg/m² 或併用其他化療藥品。

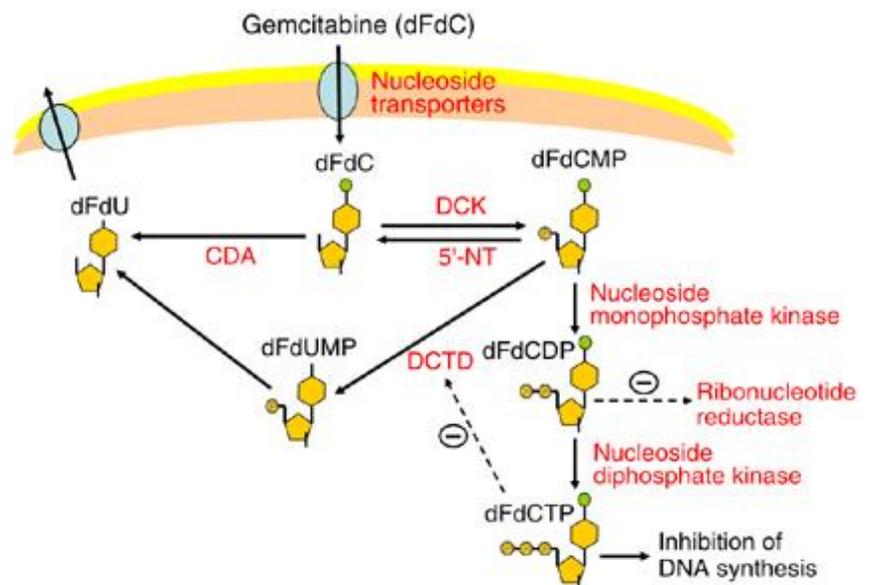
- 藥物輸注時，可能會發生不正常之心電圖變化、低血壓、心律不整需要停藥。等身體恢復後，只要降低輸注藥物速度，這些副作用大多會消失。

機轉

Gemcitabine(dFdC)在細胞內被核苷激酶代謝成具有活性的雙磷酸鹽(dFdCDP)及三磷酸鹽(dFdCTP)核苷，因抑制 DNA 的生合成，而產生細胞毒性之作用。此作用機轉包括兩個步驟：首先 dFdCDP 抑制核糖核苷酸還原酶，因而無法製造去氧核糖核苷三磷酸以合成 DNA。此酶被抑制後，去氧核苷之濃度減少，尤其是 dCTP，然後 dFdCTP 與 dCTP 互相競爭嵌入 DNA 中。而且少量的 Gemcitabine 亦可嵌入 RNA，因此細胞內 dCTP 濃度降低時會加強 dFdCTP 與 DNA 嵌合。 β -DNA 酶聚合無法除去 Gemcitabine 及修補生長中的 DNA 螺旋鏈。Gemcitabine 嵌入 DNA 後，生長中的 DNA 螺旋會再加入一個核苷酸，此後即完全抑制 DNA 合成。嵌入 DNA 後，Gemcitabine 會誘導細胞死亡，此過程稱為 apoptosis。

Ref. Ueno, H., Kiyosawa, K.
& Kaniwa, N.

Pharmacogenomics of
gemcitabine: can genetic
studies lead to tailor-made
therapy?. Br J Cancer 97,
145–151 (2007).



<https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603860>

藥師小叮嚀

- 治療前，如有以下狀況，請於事先告知醫療人員
 1. 有服用成藥、草藥或維他命補充劑
 2. 有肝(如 B 肝)、腎、肺部相關之疾病史
 3. 此藥可能會影響生育能力及胎兒發育，病人於服藥期間應採有效避孕措施並避免哺乳。
 4. 婦女使用此藥時不可以哺乳，須等待至停藥 1 周後才可進行哺乳。
 5. 施打疫苗史：如新冠肺炎疫苗等

- 靜脈輸注 30 分鐘至 1 小時。開始治療後，如發生以下症狀，請立即告知醫療人員：
 6. 若出現嚴重的過敏反應：胸悶、呼吸困難、皮膚疹、喉嚨腫脹等。給藥前醫師會給予多種抗過敏藥物預防，但還是有少數病人於輸注時發生過敏現象。
 7. 可能降低白血球數(給藥後第 11 天達到最低)，導致免疫力降低，增加感染風險，盡量避免出入公共場所或接觸有感染的病人。如有發燒、寒顫、咳嗽、喉嚨痛或其他感染症狀，請立即就醫。
 8. 可能造成血小板減少或貧血，容易導致凝血不易或疲勞，請盡量避免碰撞或受傷。如有異常出血或身上出現小紫斑，請立即告知醫療人員
 9. 若出現尿量減少，尿液顏色變深、血尿等症狀
 10. 若出現突然且嚴重的頭痛，視力聽力及說話走路受到影響，半邊無力
 11. 若出現胸痛，心律不整，水腫，體重快速增加。
 12. 食慾不佳時可採取少量多餐，多吃清淡、流質的食物。
 13. 副作用等級 3/4 級即表示該副作用需要回診或入院接受治療。
 14. 臨床監測項目: 血球計數、肝腎功能、電解質。