

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



# 注射用盐酸吉西他滨说明书

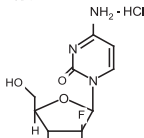
请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

## 【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】

本品活性成份为盐酸吉西他滨。  
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：



分子式：C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>·HCl  
分子量：299.66

辅料：甘露醇、醋酸钠及少量pH调节剂

【性状】本品为白色疏松块状物或粉末。

【适应症】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。

【规格】按 C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> 计 (1) 0.2g (2) 1.0g。

## 【用法用量】

剂量

- 成人
- 非小细胞肺癌

单药化疗

吉西他滨的推荐剂量为1000mg/m<sup>2</sup>，静脉滴注30分钟。

每周一次，连续三周，随后休息一周。每四周重复。在每次化疗前根据病人对吉西他滨的耐受性可考虑减少剂量或延迟给药。

联合治疗

吉西他滨与顺铂联合治疗有两种治疗方案：三周疗法和四周疗法。

三周疗法是最常用的治疗方案：吉西他滨的推荐剂量为1250mg/m<sup>2</sup>，静脉滴注30分钟。第1、8天给药，接下来的一周休息，即为21-天疗法。重复此三周疗法。根据病人对吉西他滨的耐受性在每次化疗前可考虑降低剂量或延迟给药。

四周疗法：吉西他滨的推荐剂量为1000mg/m<sup>2</sup>，静脉滴注30分钟。第1、8、15天给药，接下来的一周休息，即为28-天疗法。重复此四周疗法。根据病人对吉西他滨的耐受性在每次化疗前可考虑降低剂量或延迟给药。

晚期胰腺癌

吉西他滨推荐剂量为1000mg/m<sup>2</sup>，静脉滴注30分钟。每周一次，连续四周，随后休息一周。以后为每周一次，连续三周，随后休息一周。在每次化疗前根据病人对吉西他滨的耐受性可考虑降低剂量。

- 对所有患者：

每次使用吉西他滨前，必须对患者进行血液学检查，包括白细胞分类和血小板计数，必要时相应调整吉西他滨的剂量。

参照下表：

中性粒细胞绝对数 (×10 <sup>9</sup> /L)	and	血小板数 (×10 <sup>9</sup> /L)	总剂量的%
>1,000	and	>100,000	100
500~1,000	or	50,000~100,000	75
<500	or	<50,000	停用

使用吉西他滨的患者应定期进行肝、肾的临床常规检查，以检测是否发生非血液学毒性。在每次化疗前根据患者对吉西他滨的耐受性相应降低剂量。

当发生非血液学毒性，根据临床医生的诊断，可考虑中断治疗，直至毒性反应消除。

•给药方法：

严格静脉途径给药。

吉西他滨在输注期间耐受良好，给药方便。极少患者发生注射部位的局部反应：未报道有注射部位的局部坏死。

若发生非静脉途径给药，必须立即停止给药。

配制方法：推荐用无防腐剂的0.9%氯化钠溶液注射用盐酸吉西他滨冻干粉剂的唯一溶剂。尽管无和其他药物的配伍禁忌，但建议注射用盐酸吉西他滨应避免与其他药混合配置。依据药物溶解性，稀释后的药物浓度不应超过40mg/ml如果浓度大于40mg/ml可能会导致药物溶解不完全，应避免。

稀释药物时应先将至少5ml的0.9%氯化钠溶液注入0.2g规格瓶中，至少25ml的0.9%氯化钠溶液注入1.0g规格瓶中，振荡至完全溶解后，进一步用0.9%氯化钠溶液稀释，配制好的吉西他滨溶液应贮存于室温并在24小时内使用，配制好的吉西他滨溶液不得冷藏，以防结晶析出。

—操作程序：

注射用溶液必须由有经验并对该药了解的专业人员配制，并且在有防护措施的操作环境下进行。同时该药的保管人员也应采取上述防护措施。操作过程要求在准备间中进行。操作过程中禁止吸烟、进食和饮水。鉴于上述原因，药品保管人员必须给予适当的防护装备，如长袖工作服、防护面具、帽子、护目镜、一次性无菌手套、一定的操作区以及收集废弃物的容器和袋子。多余的药液必须谨慎保管。怀孕妇女严禁接触。尚未使用的药品如有任何包装损坏，必须按照废弃物的处理方法处理。废弃物必须装入专用的并贴有标签的容器中销毁。

## 【不良反应】

•血液系统

吉西他滨具有骨髓抑制作用，应用后可出现贫血、白细胞降低和血小板减少。骨髓抑制常为轻度到中度，多为中性粒细胞减少。血小板减少也比较常见。发热性中性粒细胞减少症也常有报告。

•血管

与周围性血管炎和坏疽相关的临床表现报告极少。

•肝脏

可观察到肝功能指标的变化，包括谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)、γ-谷氨酰转肽酶(GTT)和碱性磷酸酶的升高，而胆红素水平的变化则鲜有报告。肝功能异常十分常见，但是往往为轻度、一过性的，仅有极少数需要终止治疗。尽管如此，肝功能受损的病人使用吉西他滨

应特别谨慎。

•消化道

恶心，有时伴呕吐。20%的病人需药物治疗，极少需要减少用药剂量，并且很容易用抗呕吐药物控制。有腹泻和黏膜炎样口腔毒性的报告。

•肺

在用药后数小时内病人可能会发生呼吸困难。这种呼吸困难常常持续短暂、症状轻、几乎很少需要减少用药剂量，大多无需特殊治疗即可消失，其发病机制不清，与吉西他滨的关系也不清楚。如果已知患者对吉西他滨过敏，就不应该再给予此药。

在使用吉西他滨治疗期间，有发生肺水肿、间质性肺炎和不明原因的成人呼吸窘迫综合征(ARDS)的病例报告。一旦发生，应停止使用吉西他滨治疗。早期采用支持治疗措施可能有助于缓解病情。

•肾脏

近一半的病人用药后可出现轻度蛋白尿和血尿，但极少伴有临床症状。通常不伴有血清肌酐与尿素氮的变化。然而，报告有部分病例出现不明原因的肾衰。未观察到累积性的肾脏毒性(参照【注意事项】)。

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

•过敏

可有皮疹并伴瘙痒。通常皮疹轻度，无需减少用药剂量，局部治疗有效。极少报道有脱皮、水泡和溃疡。

滴注吉西他滨过程中病人有时可发生支气管痉挛。痉挛一般为轻度且持续短暂，但可能需要胃肠道外的给药治疗。已知对本药高度敏感的病人应严禁使用。严重过敏反应罕见。

•心脏

曾有低血压的病例报告。有的研究报告有心肌梗塞、充血性心力衰竭及心律失常(特别是室上性心律失常)发生。

水肿/周围性水肿的报告十分常见。

•皮肤和其它相关毒性

皮疹十分常见，通常皮疹是轻度的。皮疹经常与瘙痒相关。

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肤炎类型的肌肉病征。

严重的皮肤反应，包括剥脱性皮炎和大疱性皮炎，均很少报告。

脱皮(通常是轻度的)也常有报告。

•其它

严重的流感样症状罕见，大多症状较轻，短暂，且无需减少用药剂量。发热、头痛、背痛、寒战、肌痛、乏力和厌食是最常见的症状。咳嗽、鼻炎、不适、出汗和失眠也有发生。有些仅表现为发热和乏力。此类症状的发病机制尚不清楚，有报告证实水杨酸类药物可减轻症状。

可发生周围性水肿。面部水肿少见。水肿常常是轻到中度、几乎不需减少用药剂量，部分病人伴有局部疼痛，停止用药(吉西他滨)后常自行逆转。引起这种毒性的机制尚不清楚。没有任何证据表明与心脏、肝、肾功能受损有关。

亦常见嗜睡的不良反​​应报道。

•损伤、中毒和操作中出现的并发症：曾有过放射记忆反应的报告。

## 【禁忌】

—已知对吉西他滨高度过敏的患者。

—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

维变性的危险)。

一在严重肾功能不全的患者中联合应用吉西他滨与顺铂。

#### 【注意事项】

##### 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，吉西他滨治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：曾报告极个别病人发生过过敏反应。

##### 一般注意事项

接受吉西他滨治疗的病人需密切观察，包括实验室的监测并及时处理药物相关毒性。在出现药物毒性反应时，应能够及时处理。

骨髓功能受损的病人，用药应谨慎。与其他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。患者在每次接受吉西他滨治疗前，都必须监测全血细胞计数和血小板计数。当证实有骨髓抑制时，应暂停化疗或修改治疗方案。(参见“用法用量”项下)。治疗停止后，红细胞计数可能还会进一步下降。

肝功能不全的患者或在用药前未检查患者的肝功能，使用吉西他滨须特别小心。在肾功能不全的患者中，若肌酐清除率大于30ml/min小于80ml/min，对吉西他滨药代动力学无明显影响，仍可使用吉西他滨。应定期进行实验室检查，评估患者的肾脏和肝脏功能。

给已经出现肝脏转移或既往有肝炎、酗酒或肝硬化病史的患者应用吉西他滨可能会是潜在的肝功能不全恶化。

放疗的同时给予1000 mg/m<sup>2</sup>的吉西他滨可导致严重的肺或食管病变。

(参见“警告”)

对驾驶和操作机器能力的影响：

吉西他滨可引起轻至中度的困倦。病人在此期间必须禁止驾驶和操纵机器，直到经鉴定已不再倦怠。

#### 【孕妇及哺乳期妇女用药】

尚未确立吉西他滨在妊娠妇女中的安全性。动物试验表明，本药有胚胎毒性和致畸作用。由于对胎儿和儿童有潜在危险，孕妇及哺乳期妇女应避免用吉西他滨。

#### 【儿童用药】

未对儿童使用吉西他滨进行研究，因此儿童慎用。

#### 【老年用药】

65岁以上的老年患者耐受性未见明显变化，尽管年龄对吉西他滨的清除率和半衰期有影响，但并没有证据表明高龄患者需要调整剂量。

#### 【药物相互作用】

吉西他滨与其他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。

放疗：

同步放化疗(放化疗一起应用或者不同治疗间的间隔≤7天) - 与这种多途径治疗相关的毒性取决于许多不同的因素，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、放射采用的技术、靶组织和靶重量等等。临床前研究和临床研究显示，吉西他滨具有放疗增效作用。在一个单项研究中，非小细胞肺癌患者在连续6周内同时接受剂量为1,000mg/m<sup>2</sup>的吉西他滨治疗和胸部治疗性放疗，研究中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, 795cm<sup>3</sup>]。此后进行的研究(如非小细胞肺癌

II期研究)表明，在有着可预测毒性的情况下，在进行放疗的同时给予相对较低剂量的吉西他滨治疗也是可行的。在6周的时间里同时给予剂量为66Gy的胸部放疗、吉西他滨(600mg/m<sup>2</sup>，4次)和顺铂(80mg/m<sup>2</sup>，2次)治疗。一些I期和II期研究显示，对非小细胞肺癌和胰腺癌可以同时给予放疗和剂量高达300 mg/m<sup>2</sup>/周的吉西他滨单药治疗。对于所有的肿瘤类型，目前尚未确定出与治疗剂型同时应用的安全的最佳吉西他滨治疗方案。

非同步放化疗(不同治疗间的间隔>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。

#### 【药物过量】

对吉西他滨过量尚无解药。曾有报告单次静脉给药5.7mg/m<sup>2</sup>，输注时间在30分钟以上，每两周一次，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，必要时对病人进行支持治疗。

#### 【药理毒理】

##### 药理作用

本品是细胞周期特异性抗代谢类抗癌药，主要杀伤DNA合成期(S期)细胞，也可以阻断细胞由G1期向S期进展。本品在细胞内经核苷激酶转化为具有活性的二磷酸盐(dFdCDP)和三磷酸盐(dFdCTP)，抑制DNA的合成。一方面，dFdCDP抑制核苷酸还原酶，使合成DNA必需的三磷酸脱氧核苷(包括dCTP在内)生成减少。另一方面，dFdCTP与dCTP竞争掺入DNA分子中，而细胞内dCTP浓度的降低更加促进dFdCTP向DNA的掺入。dFdCTP掺入DNA后，由于DNA聚合酶不能去除掺入的dFdCTP而修复延伸中的DNA链，在延伸链中掺入的dFdCTP可进一步抑制DNA合成。本品可使CEM(慢性T系骨髓瘤增生症)的T成淋巴细胞样细胞核内DNA呈碎片样改变，从而导致细胞凋亡。

本品在体外与顺铂产生剂量依赖性协同作用，但未观察到顺铂对dFdCTP的蓄积或DNA链的断裂有影响。在体外试验中，本品对LX-1和CALU-6人肺异种移植瘤显示出与顺铂协同抗肿瘤作用，但对NCI-H460和NCI-H520瘤作用很小。

##### 毒理研究

遗传毒性：体外小鼠淋巴瘤(L5178Y)试验中本品导致正向突变，在体外小鼠微核试验中表现出致突变作用。本品Ames试验、体内姊妹染色单体交换试验、体外染色体畸变试验结果均为阴性，体外亦不导致程序外DNA合成。

生殖毒性：雄性小鼠腹腔注射本品0.5mg/kg/日(以体表面积计算，大约为人用量的1/700)可引起中度至重度精子生成低下、生育能力降低、着床数减少。本品对雄性小鼠的生育能力无明显影响，但静脉注射本品1.5mg/kg/日(以体表面积计算约为人用量的1/200)对母体产生毒性，静脉注射0.25mg/kg/日(以体表面积计算约为人用量的1/1300)时可见胎仔毒性和胚胎死亡现象。

##### 【药代动力学】

根据国外文献，按1000mg/m<sup>2</sup>的剂量给药30min，立即达血浆峰浓度，范围10~40 μg/ml。终末半衰期：17min(介于11min~26min)。平均中央分布容积11L/m<sup>2</sup>(介于5L/m<sup>2</sup>~21L/m<sup>2</sup>)。平均稳态分布容积(V<sub>ss</sub>)：17L/m<sup>2</sup>(介于9L/m<sup>2</sup>~30L/m<sup>2</sup>)。蛋白结合率可忽略且组织分布不广泛。平均总清除率为90L/h/m<sup>2</sup>(介于40L/h/m<sup>2</sup>~130L/h/m<sup>2</sup>)。且女性的平均

总清除率较男性约低30%。虽然如此，使用该推荐剂量，病人不必减少吉西他滨的剂量。尿药排泄：不到10%的药物以原型经尿排泄。肾清除率：2L/hr/m<sup>2</sup>~7L/hr/m<sup>2</sup>。

代谢：

吉西他滨在肝脏、肾、血液和其他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休及其二、三磷酸盐(dFdCMP、dFdCDP和dFdCTP)，其中dFdCDP、dFdCTP被认为是具有活性的。这些细胞内代谢物在血浆、尿中未曾检出。主要代谢物2'-deoxy-2', 2'-difluorouridine(dFdU)，在血浆和尿中均可检出，且无活性。终末消除半衰期：0.7小时~1.2小时。按35mg/m<sup>2</sup>/30min~350mg/m<sup>2</sup>/30min给药，dFdCTP在细胞内浓度的递增与剂量线性相关，药物的稳态浓度为0.4 μg/ml~5 μg/ml。吉西他滨血液浓度超过5 μg/ml时，dFdCTP的浓度不再增加，表明已在细胞内饱和。

按照1000mg/m<sup>2</sup>/30min的剂量给药，输注结束后30min内吉西他滨的血液浓度可持续高于约5 μg/ml；输注结束后1小时内，其血液浓度亦高于0.4 μg/ml。

##### DFdU动力学：

以剂量1000mg/m<sup>2</sup>，输注30min，输注结束后3min~15min时，血浆峰浓度：28 μg/ml~52 μg/ml。一周剂量谷浓度：0.07 μg/ml~1.12 μg/ml，无明显蓄积。三相药时曲线末端平均半衰期为65hr(介于33至84hr)。dFdU在母体药物中的组成：91%~98%。平均中央分布容积：18L/m<sup>2</sup>(介于11L/m<sup>2</sup>~22L/m<sup>2</sup>)。平均稳态分布容积(V<sub>ss</sub>)：150L/m<sup>2</sup>(介于96L/m<sup>2</sup>~228L/m<sup>2</sup>)。

组织分布广泛且平均表现清除率为2.5L/h/m<sup>2</sup>(介于1L/h/m<sup>2</sup>~4L/h/m<sup>2</sup>)。经尿排除。

总体清除率，一周剂量：92%~98%，其中99%为dFdU，经尿排泄；剂量的1%为粪便排泄。

【贮藏】密闭，常温(10℃~30℃)干燥处保存。

【包装】玻璃管制注射剂瓶装，1瓶/盒；8瓶/中盒。

【有效期】24个月。

【执行标准】①《中国药典》2020年版二部

②国家食品药品监督管理局标准YBH03912009；【鉴别】项下的“紫外光谱”和“氯化物”；【检查】项下的“热原”

【批准文号】(1) 0.2g(按C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>计) 国药准字 H20093403  
(2) 1.0g(按C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>计) 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

地址：南京经济技术开发区惠康路9号

邮政编码：210038

电话号码：025-85109999

传真号码：025-85803122

网址：www.njctq.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恒广路99号

邮政编码：210046

电话号码：025-85109999

传真号码：025-85803122

网址：www.njctq.com

