

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



益丰®

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：Zhushuyong Yansuan Jixitabain

【成份】

本品主要成分为盐酸吉西他滨。
化学名称：2-巯基-2,2'-二氟嘧啶(β-异构体)盐酸盐
化学结构式：
分子式：C₈H₁₁N₃O₂·HCl
分子量：299.66
辅料名称：甘露醇、羧甲基、盐酸、氢氧化钠。

【性状】本品为白色或类白色粉末或冻干。

【适应症】

本品可用于治疗以下疾病：
· 局部晚癌或已转移的非小细胞肺癌；
· 局部晚癌或已转移的乳腺癌；
· 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，除非临床有禁忌，否则既往化疗中使用过亚叶酸类药物。

【规格】

按 C₈H₁₁N₃O₂·HCl (1) 0.2g (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/m²，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

· 吉西他滨与铂类药物联合治疗有兩種治疗方案：3 周治疗方案和 4 周治疗方案。
· 3 周治疗方案：吉西他滨的推荐剂量为 1250mg/m²，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。
· 4 周治疗方案：吉西他滨的推荐剂量为 1000mg/m²，静脉滴注 30 分钟，每 2 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。

乳腺癌

· 吉西他滨推荐剂量为 1000mg/m²，静脉滴注 30 分钟，1 次，连续 7 周，随后休息 1 周。随后的治疗周期改为 4 周治疗方案：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/m²，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/m²，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。在接收紫杉醇 + 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 × 10⁹/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评估，以检测是否发生非血液毒性。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 级或 4 级的非血液毒性，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。

· 对于粒细胞、血小板和凝血酶原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 × 10⁹/L，且血小板计数需达到 100,000 × 10⁹/L。

治疗周期内

· 吉西他滨单药治疗或与铂类药物联合用药治疗非小细胞肺癌和乳腺癌时，治疗周期内的剂量调整

粒细胞绝对计数 ×10 ⁹ /L	血小板计数 ×10 ⁹ /L	吉西他滨标准剂量的百分比 (%)
≥ 1,000	≥ 100,000	100
500~1,000	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 × 10⁹/L，血小板计数未恢复到至少 50,000 × 10⁹/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 ⁹ /L	血小板计数 ×10 ⁹ /L	
≥ 1,200	> 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*

· 在治疗周期内不能进行治疗。下一周期的第 1 天，若患者粒细胞绝对计数达到至少 1,500 × 10⁹/L，血小板计数达到 100,000 × 10⁹/L，可开始治疗。

· 对于所有适应症，按血液毒性对相的下一治疗周期进行的剂量调整

· 出现下列血液学毒性时，吉西他滨的剂量应减少至最初治疗周期使用剂量的 75%。

- 粒细胞绝对计数 < 500 × 10⁹/L，持续 5 天以上
- 粒细胞绝对计数 < 100 × 10⁹/L，持续 3 天以上
- 发热性中性粒细胞减少症
- 血小板 < 25,000 × 10⁹/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，应立即停止输注，更换血管重新开始输注。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。

· 输液装置和其他操作特别注意事项

操作

· 制备和配置输注液时，必须遵循细胞毒制剂的常规操作安全注意事项。应在安全箱中处理输液，穿着防护眼镜和佩戴防护手套。如果没有安全箱应佩戴防护眼镜和防护手套。

· 如将药物溶液与眼睛接触，可引起严重的刺激，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，应用大量清水冲洗。

· 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)是唯一允许用于重新溶解吉西他滨无粉末的溶液。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。如果用重新溶解液浓度大于 40mg/ml，可能会导致药物溶解不完全，应返瓶。

- 1. 重新溶解及进一步稀释转移液注用吉西他滨时应无稀释操作。
- 2. 重新溶解时，将 5ml 浓度为 9mg/ml(0.9%)的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液体分别是 5.25ml(0.2g 规格)或 26.35ml(1.0g 规格)。然后将得到的重新溶解液 35mg/ml，计数后加入干净的球体袋中。重新溶解。
- 3. 注射用药品溶液在重新溶解前应在不溶性颗粒物和是否着色。如果发现有色颗粒物，则不能使用。任何未使用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

· 对于肝或肾功能损伤的患者，应当用吉西他滨。因为对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】(药代动力学)。

【不良反应】

· 最报告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炎，且在大约 10% 的患者中持续数周。

· 不良反应的发生率与剂量密切相关。给药频率和给药时间的影响。【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(≥ 1/10)、常见(1/100 至 < 1/10)、偶见(≥ 1/1000 至 1/100)、罕见(≥ 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良反应及其发生率，在多数情况下，不良反应按严重程度递减的顺序排列。

系统器官分类	发生率
非常常见	非常常见
白细胞减少症(中性粒细胞减少症，3 级 = 19.3%，4 级 = 6%)，骨髓和骨髓造血轻度至中度的。	白细胞减少症(中性粒细胞减少症，3 级 = 19.3%，4 级 = 6%)，骨髓和骨髓造血轻度至中度的。【见注意事项】。
· 血小板减少	· 血小板减少
· 贫血	· 贫血
· 发热性中性粒细胞减少症	· 发热性中性粒细胞减少症
非常罕见	非常罕见
· 血小板增多症	· 血小板增多症
免疫系统疾病	非常罕见
· 过敏反应	· 过敏反应
代谢和营养性疾病	常见
· 厌食症	· 厌食症
非常常见	非常常见
· 头痛	· 头痛
· 失眠	· 失眠
· 嗜睡	· 嗜睡
偶见	偶见
· 脑血管意外	· 脑血管意外
非常罕见	非常罕见
· 逆行性后部脑综合征【见注意事项】	· 逆行性后部脑综合征【见注意事项】
非常常见	非常常见
· 头痛	· 头痛
· 失眠	· 失眠
· 嗜睡	· 嗜睡
偶见	偶见
· 脑血管意外	· 脑血管意外
非常罕见	非常罕见
· 逆行性后部脑综合征【见注意事项】	· 逆行性后部脑综合征【见注意事项】
非常常见	非常常见
· 头痛	· 头痛
· 失眠	· 失眠
· 嗜睡	· 嗜睡
偶见	偶见
· 脑血管意外	· 脑血管意外
非常罕见	非常罕见
· 逆行性后部脑综合征【见注意事项】	· 逆行性后部脑综合征【见注意事项】

心脏病病	偶见 · 心律失常，主要为室上性心律失常 · 心力衰竭 罕见 · 心肌梗死
血管疾病	罕见 · 外周血管炎和坏疽的临床特征 · 血栓症 非常罕见 · 毛细血管渗漏综合征【见注意事项】
呼吸、胸部和纵膈疾病	非常常见 · 呼吸困难——通常为轻度的，不需要治疗即可迅速消失。 常见 · 咳嗽 · 肺炎 偶见 · 间质性肺炎【见注意事项】 · 支气管哮喘——通常为轻度和短暂性的，但可能需要胸部外治疗。 罕见 · 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 · 便秘 · 口腔炎和口腔溃瘍 · 便秘 · 肠坏死 · 缺血性结肠炎 罕见 · 肝转氨酶 AST 和 ALT 和碱性磷酸酶升高 偶见 · 胆汁囊扩张
肝胆疾病	偶见 · 严重肝毒性，包括肝功能衰竭和死亡。 罕见 · 谷氨酰转氨酶 GGT 升高
皮肤及皮下组织疾病	非常常见 · 过敏性皮炎，往往持续数周。 · 秃头症 · 皮疹 · 瘙痒 · 出汗 偶见 · 严重的皮肤反应，包括剥脱性皮炎和大疱性皮炎。 · 疼痛 · 皮肤坏死形成 · 脓疱 · 带状疱疹 · 重症多形性红斑综合征
骨骼肌肉与结缔组织疾病	罕见 · 背痛 · 肌痛 非常常见 · 血尿 · 轻度蛋白尿
肾脏和泌尿系统疾病	偶见 · 肾功能衰竭【见注意事项】 · 溶血尿毒综合征【见注意事项】
全身疾病和给药部位反应	非常常见 · 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、鼻塞、鼻滴、出汗和睡眠障碍等症状。 · 水肿/水肿样——包括面部水肿、停药后，水肿通常是可逆的。 罕见 · 乏力 · 寒战 偶见 · 注射部位反应——主要是轻微的
损伤、中毒和给药并发症	罕见 · 放射毒性【药物相互作用】 · 放射记忆

联合治疗用于乳腺癌

当吉西他滨与氟嘧啶联合用药时,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事件的发生率升高并无相关性。当吉西他滨与氟嘧啶联合用药时,应警惕化疗性中性粒细胞减少症的发生率升高,应在第一个治疗周期结束后迅速开始并给与止血药支持。

不良反应	氟嘧啶联合吉西他滨患者比例 (%)			
	3级	4级	3级	4级
实验室				
贫血	8(1.9)	10(4.1)	19(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)	48(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)
乏力	3(1.2)	1(0.4)	18(5.7)	2(0.8)
腹泻	5(1.9)	0	8(3.1)	0
运动神经炎	2(0.8)	0	6(2.3)	1(0.4)
感觉神经炎	8(3.5)	0	14(5.3)	1(0.4)

*在吉西他滨联合氟嘧啶治疗组和氟嘧啶单药治疗组中,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。

联合治疗用于胰腺癌

不良反应	3级和4级不良事件 MVA/Cvs. 吉西他滨联合铂类患者比例 (%)				
	MVA/C组 3级	铂类组 4级	N=196	吉西他滨联合铂类 3级	4级
实验室					
贫血	30(16)	4(2)	47(24)	7(4)	
血小板减少症	18(9)	25(13)	57(29)	57(29)	
非实验室					
恶心和呕吐	3(1.9)	3(2)	44(22)	0(0)	
腹泻	15(8)	1(1)	6(3)	0(0)	
肺炎	19(10)	10(5)	4(2)	1(1)	
口腔炎	3(1.9)	8(4)	4(2)	0(0)	

联合治疗用于卵巢癌

不良反应	3级和4级不良事件铂 vs. 吉西他滨联合卡铂患者比例 (%)					
	卡铂组 N=174	3级	4级	吉西他滨联合卡铂 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)	72(41.7)	62(35.6)		
血小板减少症	10(5.7)	2(1.1)	53(30.3)	8(4.6)		
白蛋白减少症	11(6.3)	1(0.6)	84(48.0)	9(5.1)		
非实验室						
乏力	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(不包括有中性粒细胞减少)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)		

吉西他滨联合卡铂治疗组中发生神经毒性事件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高度过敏的患者
- 吉西他滨与放射治疗同时联合应用,会导致严重造血和食管纤维样变性的危险。
- 在严重肾功能不全的患者中联合应用吉西他滨与氟嘧啶。

【注意事项】

- 延长给药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,必须检查血常规,以监测多发性骨髓瘤治疗的骨髓抑制,应暂停化疗或调整治疗方案(见用法用量)。然而,骨髓抑制程度较轻,通常不会降低剂量,减少所有药物治疗情况发生。
- 停用吉西他滨时,外周血细胞计数可能继续下降,骨髓细胞受累的患者,用药应当谨慎,与其他抗骨髓瘤药物联合应用或序贯化疗时,应考虑骨髓抑制可能叠加。
- 肝肾功能影响
- 对于肝肾功能影响的患者,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,尚不能就此得出明确的推荐剂量(见用法用量)。
- 她已经出现肝转移的患者或在患有肝炎、酗酒或肝硬化病史的患者使用吉西他滨,可能会导致毒性的肝功能损伤恶化。
- 应定期对患者进行肝功能和胆红素检查,以评估肝功能。
- 同步化疗
- 同步化疗(化疗+放疗)应用或不同治疗间的间隔<7天,已报告有毒性不良反应(详细信息和推荐剂量见药物相互作用)。
- 活性成分
- 不推荐接受吉西他滨治疗的患者使用黄热病疫苗和其他活疫苗(见药物相互作用)。
- 可逆性后部脑膜综合征(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,有可能性后部脑膜综合征(Posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)。PRES的临床表现多种多样,包括多发性吉西他滨治疗的患者有PRES的患者中,有急性高血压和脑膜反应的患者,但是也可能存在其他状况,例如:头痛、视觉障碍和失明,磁共振成像(Magnetic resonance imaging, MRI)确诊可逆性后部脑膜综合征的最佳方法,在接受适当的支撑性治疗的情况下,PRES一般是可以

的,如果在给药期间发生PRES,则应永久停止吉西他滨治疗,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

由于吉西他滨可引起心脏和/或血管异常的风险,因此有心脑血管病史史的患者使用吉西他滨时应特别谨慎。

毛细胞瘤/淋巴瘤

在接受吉西他滨单药治疗或联合治疗的患者中,有毛细胞瘤/淋巴瘤病例的报告(见不良反应)。如果及早发现并且给予恰当处理,这类疾病通常可治。然而,仍然存在亡例的报告,发生毛细胞瘤/淋巴瘤的患者会出现系统性毛细胞瘤/淋巴瘤,导致液体和蛋白质从血管内渗透到组织中,临床症状包括全身水肿、体重增加、低蛋白血症、急性肾损伤和肺水肿。如果吉西他滨给药期间出现毛细胞瘤/淋巴瘤,应立即停止吉西他滨治疗,并给予支持性治疗。毛细胞瘤/淋巴瘤可发生于任何部位的软组织中,且已有报道称毛细胞瘤/淋巴瘤可与成人呼吸窘迫综合征有关。

肺

与吉西他滨治疗相关的肺病症状,有时甚至与严重肺病症状(如肺水肿、间质性肺炎或成人呼吸窘迫综合征(ARDS))所报告。一旦发生,应停用吉西他滨,早期采用支持性治疗可能有助于缓解病情。

溶血性尿毒症综合征

在接受吉西他滨治疗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是一种严重的危及生命的病症,伴有溶血性贫血和血清肌酐升高,同时血小板减少/血栓性血小板减少性紫癜迅速下降,血清尿素氮、肌酐、尿酸、血清胱抑素上升,应立即停药,停药后,患者肾功能损伤仍可为不可逆的,应予密切随访。

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女性精子生成减少(未见临床安全性数据),因此,警告在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。

规格

规格为0.2g/瓶的吉西他滨中含有钠3.5mg(<1mmol),规格为1.0g/瓶的吉西他滨中含有钠17.5mg(<1mmol)。

对肾脏功能减退的影响

尚未进行关于吉西他滨对肾脏功能影响的研究报告,但有报告显示吉西他滨可引起轻度中度肾损伤,特别是在服用药物使用糖皮质激素,因此患者在此期间必须谨慎驾驶和操作机械,直到完全恢复不再使用。

不相容性

除【制剂处置与特别注意事项】中规定的药品外,本品不兼容和其他药物混合。

【妊娠及哺乳期间用药】

孕妇 尚未有足够的依据证明吉西他滨在妊娠早期中是安全的,动物学实验表明具有致畸性(见临床安全性数据),根据动物实验结果和吉西他滨的潜在毒性,妊娠期间女性应避免应用吉西他滨,除非有明确的安全性。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

尚不清楚吉西他滨是否可以从乳汁分泌,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。

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女性精子生成减少(未见临床安全性数据),因此,警告在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】

有充分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+放疗)应用或不同治疗间的间隔<7天,与多种多学科联合治疗有关的毒性发生于许多不同的患者,其中包括骨髓抑制的加重,吉西他滨的毒性,放射治疗的剂量,放疗的剂量,靶组织的体积和转移率,临床前研究和临床研究显示,吉西他滨具有协同作用,在第一肿瘤增大时,非小细胞肺癌患者连续6周内同时接受剂量为1000mg/m²的吉西他滨和胸部放疗的患者,观察到患者出现的,具有潜在致命性的黏膜炎,特别是食管炎和肺炎,正在接受大剂量放疗的患者尤其如此(中位剂量为4795cm²)。此后进行的研究表明,在了解可耐受毒性的情况下,进行放疗的同时给予相同剂量的吉西他滨是可行的,例如其一项小细胞肺癌(I期临床试验中,在6周的时间间隔给予剂量为66Cy的胸部放疗,吉西他滨600mg/m²,4次和顺铂80mg/m²,2次联合治疗,目前尚未在全球临床试验中确定吉西他滨治疗同时应用的最佳安全治疗方案。

非同步化疗(间隔>7天) 根据分析显示,在放疗停止后,7天以上的间隔应用吉西他滨治疗,不会使毒性增加,但可能观察到临床毒性(见不良反应)。吉西他滨治疗期间,患者应密切监测不良反应发生后是否出现严重副作用(见不良反应)。

目前已有靶细胞毒性反应报告,如食管炎、大便失禁和肺炎,这些副作用与患者放疗时或不同时间应用吉西他滨相关。

其他

由于存在引起全身性并可能危及生命性的风险,因此,不推荐将其使用热病疫苗和其他活疫苗,特别针对免疫抑制患者。

【药物过量】

对吉西他滨过量无解毒剂,每隔两小时静脉注射500mg/m²,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,应一直持续到患者清醒,对血象学指标进行适当的监测,必要时对患者进行支持治疗。

【药理学】

药理学

作用机制

吉西他滨主要用于DNA合成,可以阻止细胞由G1期进入S期,吉西他滨可被核苷酸代谢为二磷酸核苷(dFdCDP)和二磷酸核苷(dFdCDP),dFdCDP抑制核苷酸还原酶,负责催化生成DNA合成所必需的三磷酸脱氧核苷,导致包括dCTP在内的脱氧核苷酸浓度降低。dFdCDP与dCTP竞争掺入DNA链中,dFdCDP引发的细胞内dCTP浓度降低更利于非dCTP掺入DNA链中(见药理学)。吉西他滨掺入至DNA链之后,合成的DNA链中只能出现一个断开的磷酸二酯键,从而导致DNA链断裂的启动。

理化性质

遗传毒性

体外小鼠淋巴瘤(L5178Y)试验结果显示吉西他滨具有致突变性,小鼠体内骨髓核试验结果显示吉西他滨具有致染色体断裂性。

生殖毒性

大鼠口服大量注射吉西他滨0.5 mg/kg/天(以体表面积计算,约为临床剂量 1000 mg/m²的 1/70),引起雄性生殖毒性,精子减少,生育力降低以及着床率低;雌性大鼠口服注射吉西他滨1.5 mg/kg/天(以体表面积计算,约为临床剂量 1000 mg/m²的 1/20),可见母体毒性,未见对生育力产生影响,0.25 mg/kg/天(以体表面积计算,约为临床剂量 1000 mg/m²的 1/1300)未见对生育力产生影响。

大鼠腹腔注射大量注射吉西他滨1.5 mg/kg/天(以体表面积计算,约为临床剂量 1000 mg/m²的 0.05倍),引起雄性生殖毒性(畸形、流产、育仔不全)。大鼠腹腔注射大量注射吉西他滨1.5 mg/kg/天(以体表面积计算,约为临床剂量 1000 mg/m²的 0.002倍),可引起胎动次数减少,每胎存活数减少,发育延迟,胎前/胎后流产,胎前/胎后死亡、胎前/胎后。

致畸性

尚未开展吉西他滨的长期毒性研究。

【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,男性患者232例,年龄在29岁至76岁,在这些患者中,约45%为非小细胞肺癌患者,35%为髓鞘细胞癌,得到以下药代动力学参数的给药范围是500–2502 mg/m²,输注时间变化范围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/m²30min剂量给药,输注结束30min内母体血浆药物浓度可下降超过5分钟;输注结束1小时内,其血浆药物浓度为0.4 μg/mL,分布

中央腔室的分布容积为女性12.4L/m²和男性17.5L/m²个个体差异为91.9%);周边腔室的分布容积为47.4L/m²,周边腔室的分布与性别无关。血浆蛋白结合率为42–84%。

清除,每周给药一次时,吉西他滨不会产生累积。

代谢

吉西他滨在肝脏、肾脏及其他组织中代谢,主要经葡萄糖苷酶快速代谢。在细胞内,吉西他滨在这些组织中代谢成二磷酸和二磷酸核苷(dFdCDP, dFdCDP和dFdCTP)。其中dFdCDP具有活性,在细胞内可抑制吉西他滨的合成。

排泄

血浆中浓度为29.2L/m²h²和92.2L/m²h²,男性与女性相比(女性具有52%清除率)女性清除率比男性低约25%,虽然清除率随性别、男性和女性的清除率都随年龄而下降,吉西他滨清除剂的剂量为1000mg/m²,静脉滴注30分钟,不必因性别和女性清除率低的清除率而减少吉西他滨的剂量。

清除率:少于10%以原形形式排泄。

肾清除:2–7L/m²h²。

给药后一周内,吉西他滨的清除率92–98%被检出,其中99%主要以dFdC形式经肾排泄,1%经粪便排泄。

dFdCTP的动力学

这一代谢物在体内与吉西他滨的清除率相似,以信息均在上述这些中的情况,按35–350 mg/m²30min给药,dFdCTP在细胞内的清除与母体药物成比例,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,半衰期为42–84分钟。

尿末清除率:0.7–12小时。

dFdU的动力学特点

血浆药物浓度:1000mg/m²,静脉滴注30分钟,给药后3–15分钟);28–52 μg/mL,给药一次给药后浓度,0.7–11.2 μg/mL,半衰期:三相时曲线线性终末期平均半衰期:65小(范围33–84小时),dFdU从母体药物中形成的比例:91%–98%,中央腔室分布容积:18.0L/m²h²,平均分布容积(Vas):15.0L/m²h²(范围9–228L/m²h²)。

组织分布:广泛分布。

平均表观清除率:2.5L/m²h²(范围1–4L/m²h²)。

尿排泄物:全部。

吉西他滨的相互作用

联合治疗并改变吉西他滨血浆浓度的药代动力学特点

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影响。

【包装】

(1) 20g: 中国核医药管制注射剂规格,1瓶/盒;

(2) 10g: 中国核医药管制注射剂规格,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) 20g规格: 国药准字 H20093403; (2) 10g规格: 国药准字 H20093404

【上市许可持有人】

企业名称:

注册地址: 南京经济技术开发区敬仪路9号

邮政编码: 210038

电话号码: 025-85109999

传真号码: 025-85091222

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敬仪路9号

邮政编码: 210046

电话号码: 025-85109999

传真号码: 025-85091222

网 址: www.njctq.com

