GLI, GLI5-003
衛部藥製字第059784號

YSP

"永信" **健法** 凍晶注射劑

Gemphar Lyo-Injection "Yung Shin"

Gemphar(Gemcitabine Hydrochloride)是一種具有抗腫瘤作用之核　酸類似物，Gemcitabine Hydrochloride為2'-deoxy-2', 2'-difluorocytidine monohydrochloride（γ型異構物）。化學結構式為：

Gemcitabine Hydrochloride的化學式為$C_9H_{11}F_2N_3O_4 \cdot HCl$，分子量299.66 g/mol。
Gemcitabine Hydrochloride為白色至灰白色固體，可溶於水，微溶於甲醇，幾不溶於乙醇及極性有機溶劑。
臨床上所使用的是供靜脈注射的無菌包裝。每一小瓶中，含有200毫克、1公克之Gemcitabine Hydrochloride（重量換述未含鹽類）、甘露醇(200毫克、1公克)及醋酸鈉(12.5毫克、62.5毫克)之無菌凍品粉末。為調整酸鹼值，可能會添加鹽酸及/或氫氧化鈉。

【成分】
每小瓶含: Gemcitabine Hydrochloride …… 228mg、1140mg
(eq. to Gemcitabine …… 200mg、1gm)

【賦形劑】 Mannitol、Sodium Acetate

【適應症】
- 非小細胞肺癌
- 胰臟癌
- 膀胱癌
- GEMCITABINE與PACLITAXEL併用，可使用於曾經使用過ANTHRACYCLINE之局部復發且無法手術切除或轉移性之乳癌病人。
- 用於曾經使用含鉑類藥物(PLATINUM-BASED)治療後復發且間隔至少6個月之卵巢癌，作為第二線治療。
- 膽道癌

說明：
- 非小細胞肺癌–Gemphar併用Cisplatin是治療無法手術、局部晚期(第IIIA期或第IIIB期)或有轉移(第IV期)之非小細胞肺癌之第一線治療用藥。
  GEMCITABINE用於鍵和治療局部晚期或轉移性非小細胞肺癌成人病人。
- 胰臟癌–Gemphar是治療局部惡化性(無法手術治療之第II期或第III期)或有轉移(第IV期)之胰臟腺癌之第一線治療用藥。Gemphar亦可用於曾接受過5-FU治療之病人。
- 膀胱癌(轉移性泌尿道移形上皮細胞癌(TCC of the urothelium))–Gemphar併用Cisplatin是治療第四期(局部晚期或轉移)轉移性泌尿道移形上皮細胞癌(TCC of the urothelium)之第一線治療用藥。
- 乳癌–GEMCITABINE與PACLITAXEL併用，可使用於曾經使用過ANTHRACYCLINE之局部復發且無法手術切除或轉移性之乳癌病人，除非ANTHRACYCLINE為臨床上使用禁忌。
- 卵巢癌–用於曾經使用含鉑類藥物(PLATINUM-BASED)治療後復發且間隔至少6個月之卵巢癌，作為第二線治療。
- 膽道癌–GEMCITABINE可用於治療晚期或復發之膽道癌(含肝內膽管)，目前尚未有證據支持用於膽道癌之手術後輔助治療。

【用法用量】
本藥限由醫師使用。

卵巢癌一
建議劑量及給藥方式
Gemphar的建議劑量為1000mg/m²，於21天週期的第1、8天靜脈輸注Gemphar 30分鐘。第一天輸注Gemphar後，再靜脈輸注carboplatin AUC 4。請參閱carboplatin仿單以獲取其他資訊。
劑量調整：若發生骨髓抑制，應依據表一及表二調整Gemphar劑量（見警語及注意事項(骨髓抑制)）。非血液不良反應之建議處理方式請見劑量與給藥方式(非血液不良反應之劑量調整)。
表一：卵巢癌治療前一個週期若發生骨髓抑制，**Gemphar之劑量調整**

治療的日期	顆粒性白血球之絕對值(x10⁹/L)		血小板數(x10⁹/L)	全劑量之百分比
第1天	≧1500	且	≧100,000	100%
	<1500	或	<100,000	延遲治療週期
第8天	≧1500	且	≧100,000	100%
	1000-1499	或	75,000-99,999	50%
	<1000	或	<75,000	暫停給藥

表二：卵巢癌治療中一個週期若發生骨髓抑制，**Gemphar之劑量調整**

發生時間	治療週期內發生骨髓抑制	劑量調整
第一次發生	・顆粒性白血球之絕對值<500x10⁹/L超過5天 ・顆粒性白血球之絕對值<100x10⁹/L超過3天 ・發熱性嗜中性白血球減少症 ・血小板數<25,000x10⁹/L ・因毒性導致療程延遲超過一週	第1,8天的Gemphar劑量永久地降為800mg/m²
再次發生	若超始劑量已調降，但上述毒性反應仍發生	Gemphar劑量永久地降為800mg/m²，僅於第1天輸注

乳癌一
建議劑量及給藥方式
Gemphar的建議劑量為1250mg/m²，於21天週期的第1、8天靜脈輸注Gemphar 30分鐘，包含paclitaxel。第一天輸注Gemphar前，應先輸注paclitaxel 175mg/m² 3小時。
劑量調整：若發生骨髓抑制，應依據表三調整Gemphar劑量（見警語及注意事項(骨髓抑制)）。非血液不良反應之建議處理方式請見劑量與給藥方式(非血液不良反應之劑量調整)。
表三：乳癌治療，依治療日期發生骨髓抑制，**Gemphar劑量調降建議**

治療的日期	顆粒性白血球之絕對值(x10⁹/L)		血小板數(x10⁹/L)	全劑量之百分比
第1天	≧1500	且	≧100,000	100%
	<1500	或	<100,000	暫停給藥
第8天	≧1200	且	≧75,000	100%
	1000-1199	或	50,000-75,000	75%
	700-999	且	≧50,000	50%
	<700	或	<50,000	暫停給藥

非小細胞肺癌一
建議劑量及給藥方式
每4週為一週期的治療方式
Gemphar的建議劑量為1000mg/m²，於第1、8、15天，靜脈輸注30分鐘給與Gemphar及cisplatin療程：第1天輸注完Gemphar後再靜脈給與cisplatin 100mg/m²。
每3週為一週期的治療方式
Gemphar的建議劑量為1250mg/m²，於第1、8天靜脈輸注30分鐘給與Gemphar及cisplatin療程：第1天輸注完Gemphar後再靜脈給與cisplatin 100mg/m²。
劑量調整：若發生骨髓抑制，可依據表四調整劑量(見警語及注意事項(骨髓抑制))。非血液不良反應之建議處理方式請見劑量與給藥方式(非血液不良反應之劑量調整)。

胰臟癌一
建議劑量及給藥方式
Gemphar的建議劑量為1000mg/m²以30分鐘靜脈輸注，建議給藥方式為：
第1至8週：每週一次連續給藥7週，接著休息一週。
第8週以後：每週給藥一次，於28天週期的第1、8、15天給與Gemphar。
劑量調整：若發生骨髓抑制，可依據表四調整劑量(見警語及注意事項(骨髓抑制))。非血液不良反應之建議處理方式請見劑量與給藥方式(非血液不良反應之劑量調整)。
使用Gemphar之病人，每次給藥前應測量CBC (complete blood count，全血球數)，包括白血球分類與血小板數目。若發生骨髓抑制，應依據表四調整劑量或暫停給藥。
表四：**治療胰臟癌和非小細胞肺癌發生骨髓抑制時，Gemphar劑量之調降建議**

顆粒性白血球之絕對值(x10⁹/L)		血小板數目(x10⁹/L)	全劑量之百分比
≧1000	且	≧100,000	100%
500-999	或	50,000-99,999	75%
<500	或	<50,000	暫停給藥

膀胱癌[轉移性泌尿道移形上皮細胞癌(TCC of the urothelium)]一
建議劑量及給藥方式
以28天為一週期，每週期的第1、8、15天給與Gemphar 1000mg/m²，靜脈輸注30分鐘，每週期的第1天給與cisplatin 70mg/m²。定義此四週週期為一治療療程。Cisplatin的使用方法與水份補充，請參見其藥品仿單。
劑量調整：參見非小細胞肺癌及胰臟癌之劑量調整。

膽道癌一
建議劑量及給藥方式
使用單一藥物：
Gemcitabine的建議劑量為1000mg/m²，以靜脈輸注30分鐘。以四週為一治療週期，每週給藥一次，連續給藥三週，接著休息一週，重複以上的方式(每四週為一週期)接受治療。應依據病人發生毒性反應之嚴重程度，於治療週期間或治療週期內降低劑量。
併用其他藥物：
Gemphar併用cisplatin時，以21天為一治療週期，以每週期的第1, 8天靜脈輸注cisplatin 25mg/m²，靜脈輸注30分鐘給予Gemphar 1000mg/m²。重複以上的方式(每三週為一週期)接受治療。每次給予化療之前應依據病人發生毒性反應之嚴重程度，適當的降低劑量。

非血液不良反應之劑量調整一
如果發生下面狀況請永久停用Gemphar：
- 無法解釋的呼吸困難或其他嚴重肺部毒性的證據
- 嚴重肝臟毒性
- 溶血性尿毒症候群(Hemolytic-uremic syndrome)
- 毛細血管滲漏症候群(Capillary leak syndrome)
- 可逆性後腦病變症候群(Posterior reversible encephalopathy syndrome)

發生其他嚴重(第3或4級)的非血液毒性時，應暫停給藥或降低Gemphar 50%的劑量直到症狀緩解。掉髮、噁心或嘔吐不需調整劑量。

調配和投與注意事項一
調配Gemphar溶液時，應非常謹慎，建議戴手套處理。若此溶液接觸到皮膚或黏膜，立即用清水徹底清洗皮膚，或是以大量清水沖洗黏膜。在動物實驗中曾發生因經皮吸收導致的死亡。其他關於如何處置Gemphar的指引請參閱OSHA網站"OSHA Hazardous Drugs"的抗癌藥物的適當處理與棄置程序。
http://www.osha.gov/SLTC/hazardousdrugs/index.html

調配靜脈輸注液一
Gemphar的建議稀釋液為不含防腐劑之0.9%生理食鹽水注射液。將5mL的0.9%生理食鹽水注射液加入200mg裝小瓶中，或將25mL的0.9%生理食鹽水注射液加入1gm裝小瓶中，溶解後Gemcitabine的濃度為38mg/mL。
完全抽出小瓶內之稀釋液時，裡面分別含200mg及1gm的Gemcitabine。給藥時將配製好之溶液用0.9%生理食鹽水注射液進一步稀釋，最低濃度可低至0.1mg/mL。
配製後之Gemphar為澄清、無色至淡乘黃色的溶液。給藥前應以眼睛檢視溶液，若有異物或是變色現象，應將其丟棄。依上述指示配製之Gemphar溶液在30℃以下可維持穩定24小時。配製後之Gemphar溶液不可冷藏，因為可能會形成結晶。
與點滴瓶或聚氯乙烯(PVC)材質之輸液袋及輸液套無不相容之情況發生。

【使用禁忌】依文獻記載
對Gemcitabine過敏的病人禁用本藥。反應包括全身性過敏反應(參見不良反應(臨床試驗經驗))。

【警語及注意事項】依文獻記載
與給藥時程相關的毒性
評估Gemcitabine最大耐受劑量的試驗發現，輸注時間超過60分鐘，或一週給藥多於一次，會增加下列的發生率：臨床上有意義的低血壓、嚴重的類流感症狀、骨髓抑制及無力。Gemcitabine的半衰期會因輸注時間長短而有影響(參見臨床藥理學(藥物動力學))。參閱Gemcitabine建議劑量(參見用法用量(卵巢癌，乳癌，非小細胞肺癌，胰臟癌，膀胱癌[轉移性泌尿道移形上皮細胞癌(TCC of the urothelium)]，膽道癌))。

骨髓抑制
單獨使用Gemcitabine會抑制骨髓功能，臨床表現為嗜中性白血球減少症、血小板減少症及貧血，發生機率會因為併用其他細胞毒性藥物而增加。臨床試驗中發現，單獨使用Gemcitabine的979位病人，分別有25%，8%及5%發生第3、4級的嗜中性白血球減少症、貧血及血小板減少症；使用Gemcitabine併用其他藥物的病人分別有48至71%，8至28%及5至55%發生第3、4級的嗜中性白血球減少症、貧血及血小板減少症(參見不良反應(臨床試驗經驗))。
在使用每一劑Gemcitabine之前，應取得全血球數(complete blood count, CBC)查分類數目與血小板數目。依照建議調整劑量(參見用法用量(卵巢癌，乳癌，非小細胞肺癌，胰臟癌，膀胱癌[轉移性泌尿道移形上皮細胞癌(TCC of the urothelium)]，膽道癌))。

肺臟毒性及呼吸衰竭
肺臟毒性包含間質性肺炎、肺臟纖維化、肺水腫及成人呼吸窘迫症候群(adult respiratory distress syndrome, ARDS)，都曾經被通報過。在某些案例中，即使停止Gemcitabine治療，這些呼吸事件仍可能導致致命性的呼吸衰竭。肺部症狀可能在最後一次使用Gemcitabine後兩週發生(參見不良反應(臨床試驗經驗，上市後經驗))。
當病人發生無法解釋的呼吸困難、伴隨或不伴隨支氣管痙攣或有嚴重肺毒性的證據時，應永久停用Gemcitabine。

溶血性尿毒症候群(Hemolytic Uremic Syndrome, HUS)
使用Gemcitabine可能會發生溶血性尿毒症候群(HUS)，包含腎衰竭致死或需要透析。臨床試驗中，2429名使用Gemcitabine之病人中有0.25%出現HUS。大部分腎衰竭致死案例的原因為HUS(參見不良反應(臨床試驗經驗))。Gemcitabine曾發生栓塞性微血管病變(非屬於HUS)的嚴重案例(參見不良反應(上市後經驗))。
應在開始Gemcitabine治療前及治療期間定期檢測腎功能。當病人出現微血管病變性溶血症狀之貧血：膽紅素或LDH上升；網狀細胞增多；嚴重血小板減少症；或腎衰竭(血清creatinine或BUN上升)，應考慮是否為HUS。HUS或嚴重腎臟受損的病人應永久停用Gemcitabine。即使停藥後，腎衰竭也可能無法恢復。

肝臟毒性
藥物引起的肝臟毒性包括肝衰竭與死亡，曾發生於單獨使用Gemcitabine或併用其它具潛在肝臟毒性藥物之病人(參見不良反應(臨床試驗經驗，上市後經驗))。同時患有肝臟轉移腫瘤，或曾有肝炎、酒精中毒、肝硬化等病史的病人接受Gemcitabine治療後，可能使原本肝功能不全的情形惡化。應在開始Gemcitabine治療前及治療期間定期檢測肝功能。
發生嚴重肝臟毒性的病人應永久停用Gemcitabine。

胚胎毒性
根據動物資料及其藥物作用機轉，若懷孕婦女使用Gemcitabine，可能會對胎兒造成傷害。Gemcitabine對於小鼠及兔子有致畸胎性、胚胎毒性及胎兒毒性。
告知懷孕婦女對胎兒可能造成的潛在風險。告知具有生育能力的女性在接受Gemcitabine治療期間及接受最後一劑的6個月內，應採取有效的避孕措施。告知具有生育能力的女性伴侶的男性病人，在接受Gemcitabine治療期間至接受最後一劑的3個月內，應採取有效的避孕措施(參見特殊族群用藥(懷孕、具有生育能力的男性與女性))。

放射性治療之毒性惡化
Gemcitabine不建議與放射線治療併用。
合併使用(二者伴用或二者之治療時間間隔≦7天)：一個試驗給與非小細胞肺癌病人接受胸腔放射線治療且併用Gemcitabine治療，Gemcitabine投與劑量為1000mg/m²至多連續六週，病人發生可能危及生命的口腔黏膜炎，特別是食道炎及肺炎。
非合併使用(二者之治療時間間隔＞7天)：放射線治療七天前或七天後接受Gemcitabine治療，並未發現會增加毒性。曾有病人在接受放射線治療後給與Gemcitabine發生放射線回憶反應的報告。

毛細血管滲漏症候群(Capillary Leak Syndrome, CLS)
曾有病人單獨使用Gemcitabine或併用其他化學治療藥品發生毛細血管滲漏症候群(CLS)並造成嚴重後果的案例報告(參見不良反應(上市後經驗))。治療期間若發生CLS應永久停用Gemcitabine。

可逆性後腦病變症候群(Posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)
曾有病人單獨使用Gemcitabine或併用其他化學治療藥品發生可逆性後腦病變症候群(PRES)(參見不良反應(上市後經驗))。PRES可能以頭痛、癲癇、昏睡、高血壓、神智不清、失明及其他視覺及神經學混亂的方式表現。以核磁共振攝影(magnetic resonance imaging, MRI)確診PRES。治療期間若發生PRES應永久停用Gemcitabine。

【不良反應】依文獻記載
下列具有臨床意義的不良反應在仿單中其它段落有相關說明：
- 過敏反應(參見禁忌症(使用禁忌))
- 與給藥時程相關的毒性(參見警語及注意事項(與給藥時程相關的毒性))
- 骨髓抑制(參見警語及注意事項(骨髓抑制))
- 肺臟毒性及呼吸衰竭(參見警語及注意事項(肺臟毒性及呼吸衰竭))
- 溶血性尿毒症候群(參見警語及注意事項(溶血性尿毒症候群(Hemolytic Uremic Syndrome, HUS)))
- 肝臟毒性(參見警語及注意事項(肝臟毒性))
- 放射性治療之毒性惡化(參見警語及注意事項(放射性治療之毒性惡化))
- 毛細血管滲漏症候群(參見警語及注意事項(毛細血管滲漏症候群(Capillary Leak Syndrome, CLS)))
- 可逆性後腦病變症候群(參見警語及注意事項(可逆性後腦病變症候群(Posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)))

臨床試驗經驗
由於臨床試驗執行時會有廣泛的變異因素，一個臨床試驗中觀察到的不良反應發生率無法直接與其他臨床試驗中觀察到的不良反應發生率相比較，且可能也不會反應實際醫療使用時觀察到的發生率。

單一藥物
下表的數據來自於979名接受Gemcitabine單一藥物治療多種不同惡性腫瘤之病人，用法為每週給藥一次，每次靜脈輸注時間為30分鐘，Gemcitabine的給與劑量為800mg/m²至1250mg/m²。單獨使用Gemcitabine最常見的不良反應(≧20%)有噁心/嘔吐、貧血、alanine aminotransferase (ALT)增加、aspartate aminotransferase (AST)增加、嗜中性白血球減少症、alkaline phosphatase增加、蛋白尿、發燒、血尿、皮膚起疹、血小板減少症、呼吸困難及水腫。最常見第3或第4級的不良反應(≧5%)有嗜中性白血球減少症、噁心/嘔吐、ALT增加、alkaline phosphatase增加、貧血、AST增加及血小板減少症。979名病人中大約有10%因使用Gemcitabine發生不良反應而停藥。979名病人中有2%因心血管方面之不良反應而停藥(如心肌梗塞、腦血管病變、心律不整及高血壓)，小於1%因貧血、血小板減少症、肝臟功能異常、腎臟功能異常、噁心/嘔吐、發燒、皮膚起疹、呼吸困難、出血、感染、口腔炎、嗜睡、類流感症候群及水腫而停藥。
表五及表六列出5個臨床試驗中病人接受Gemcitabine單一藥物治療多種不同惡性腫瘤病人之特定不良反應與實驗室檢驗異常之發生率。表六列出其它臨床有意義的不良反應。
表五：接受Gemcitabine單一藥物之病人有≧10%發生特定不良反應[a]

不良反應[b]	Gemcitabine[c]		
	所有等級(%)	第3級(%)	第4級(%)
噁心/嘔吐	69	13	1
發燒	41	2	0
皮膚起疹	30	<1	0
呼吸困難	23	3	<1
腹瀉	19	1	0
出血	17	<1	<1
感染	16	1	<1
掉髮	15	<1	0
口腔炎	11	<1	0
嗜睡	11	<1	<1
感覺異常	10	<1	0

[a] 分級按照世界衛生組織(WHO)。
[b] 約60%之病人，其非實驗室檢驗不良事件是經評估可能與藥物有關後才予以分級。
[c] N=699-974：所有有實驗室或非實驗室檢查數據之病人。
表六：接受Gemcitabine單一藥物之病人發生特定實驗室檢驗異常[a]

實驗室檢驗異常[b]	Gemcitabine[c]		
	所有等級(%)	第3級(%)	第4級(%)
血液方面			
貧血	68	7	1
嗜中性白血球減少症	63	19	6
血小板減少症	24	4	1
肝臟方面			
ALT增加	68	8	2
AST增加	67	6	2
Alkaline Phosphatase增加	55	7	2
高膽紅素血症	13	2	<1
腎臟			
蛋白尿	45	<1	0
血尿	35	<1	0
BUN增加	16	0	0
Creatinine增加	8	<1	0

[a] 分級按照世界衛生組織(WHO)。
[b] 不論因果關係
[c] N=699-974：所有有實驗室或非實驗室檢查數據之病人。
其他不良反應包括如下：
- 輸血需要：需輸注紅血球(19%)；需輸注血小板(<1%)。
- 水腫：水腫(13%)、週邊水腫(20%)、與全身性水腫(<1%)。
- 類流感症狀：發燒、無力、食欲不振、頭痛、咳嗽、發冷、肌肉疼痛、失眠、鼻炎、盜汗與/或不舒服(19%)。
- 感染：敗血症(<1%)。
- 輸注時外漏：注射部位相關之不良反應(4%)。
- 過敏反應：支氣管痙攣(<2%)；類過敏反應。

卵巢癌
表七及表八為一個隨機、第二線給與曾經使用第一線含鉑類藥物(platinum-based)化療後復發且間隔超過6個月之卵巢癌婦女病人，**Gemcitabine併用carboplatin (n=175)和carboplatin單一藥物(n=174)的試驗(試驗1)中，有關特定不良反應與實驗室檢驗異常，Gemcitabine治療病人發生率≧10%且Gemcitabine併用carboplatin治療組有較高的發生率**(參見臨床研究(卵巢癌))。其他臨床上有意義的不良反應發生於<10%的病人，詳如表八。
病人比例：調整carboplatin劑量(1.8% versus 3.8%)；carboplatin投藥因故省略(0.2% versus 0)；因不良反應而終止治療(11% versus 10%)。兩組比例相似。併用組有10%的病人調整Gemcitabine劑量，有14%的Gemcitabine病人投藥因故省略。
表七：試驗1，接受Gemcitabine併用Carboplatin之病人有＞10%發生不良反應且發生率高於接受Carboplatin單一藥物之病人(組間差異≧5%(所有級別)或≧2%(第3、4級))[a]

不良反應[b]	Gemcitabine/Carboplatin (N=175)			Carboplatin (N=174)		
	所有等級(%)	第3級(%)	第4級(%)	所有等級(%)	第3級(%)	第4級(%)
噁心	69	6	0	61	3	0
掉髮	49	0	0	17	0	0
嘔吐	46	6	0	36	2	<1
便秘	42	6	1	37	3	0
疲勞	40	3	<1	32	5	0
腹瀉	25	3	0	14	<1	0
口腔炎/咽頭炎	22	<1	0	13	0	0

[a] 分級根據National Cancer Institute CTC第二版。
[b] 不論因果關係
表八：試驗1，接受Gemcitabine併用Carboplatin之病人發生實驗室檢驗異常且發生率高於接受Carboplatin單一藥物之病人(組間差異≧5%(所有級別)或≧2%(第3、4級))[a]

實驗室檢驗異常[b]	Gemcitabine/Carboplatin (N=175)			Carboplatin (N=174)		
	所有等級(%)	第3級(%)	第4級(%)	所有等級(%)	第3級(%)	第4級(%)
血液方面						
嗜中性白血球減少症	90	42	29	58	11	1
貧血	86	22	6	75	9	2
血小板減少症	78	30	5	57	10	1
紅血球輸注[c]	38	-	-	15	-	-
血小板輸注[c]	9	-	-	3	-	-

[a] 分級根據National Cancer Institute CTC第二版。
[b] 不論因果關係。
[c] 曾接受輸注的病人百分比。輸注不屬於CTC分級之項目。血液輸注包括紅血球輸注及全血輸注。
Gemcitabine併用組需投與造血類藥物的頻率較高：血小球主長因子(24%與10%)及紅血球生成素(7%與3.9%)。
下列為臨床相關第3級與第4級的不良反應，在Gemcitabine併用carboplatin組有較高的發生率：呼吸困難(3.4% versus 2.9%)，發熱性嗜中性白血球減少症(1.1% versus 0)，出血事件(2.3% versus 1.1%)，運動神經病變(1.1% versus 0.6%)及皮膚起疹/脫屑(0.6% versus 0)。
乳癌
表九及表十為一個隨機、第一線給與曾經使用過含anthracycline輔助化療/術前化療或不能使用anthracycline之轉移性乳癌婦女病人，Gemcitabine併用paclitaxel (n=262)和paclitaxel單一藥物(n=259)的試驗(試驗2)中，有關特定不良反應與實驗室檢驗異常的發生率，Gemcitabine治療病人發生率≧10%且Gemcitabine併用paclitaxel治療組有較高的發生率(參見臨床研究(乳癌))。其他臨床上有意義的不良反應發生於<10%的病人，詳如表十。
Gemcitabine併用paclitaxel組需要調降paclitaxel劑量的比例比單用paclitaxel組高(5% versus 2%)。Paclitaxel投藥因故省略的次數(<1%)、因不良反應而停止治療的病人比例(7% versus 5%)及治療有關的死亡病例數(併用組與paclitaxel組各一例)於兩組間相似。
表九：試驗2，接受Gemcitabine併用Paclitaxel之病人發生特定不良反應且發生率高於接受Paclitaxel單一藥物之病人(組間差異≧5%(所有級別)或≧2%(第3、4級))[a]

不良反應[b]	Gemcitabine/Paclitaxel (N=262)			Paclitaxel (N=259)		
	所有等級(%)	第3級(%)	第4級(%)	所有等級(%)	第3級(%)	第4級(%)
掉髮	90	14	4	92	19	3
神經病變–感覺神經	64	5	<1	58	3	0
噁心	50	1	0	31	2	0
疲勞	40	6	<1	28	1	<1
嘔吐	29	2	0	15	2	0
腹瀉	20	3	0	13	2	0
厭食	17	0	0	12	<1	0
神經病變–運動神經	15	2	<1	10	<1	0
口腔炎/咽頭炎	13	<1	0	8	<1	0
發燒	13	<1	0	3	0	0
皮膚起疹/脫屑	11	<1	<1	5	0	0
發熱性嗜中性白血球減少症	6	5	<1	2	1	0

[a] 分級根據National Cancer Institute CTC第二版。
[b] 非實驗室檢驗數據是經評估可能與藥物有關後才予以分級。
表十：試驗2，接受Gemcitabine併用Paclitaxel之病人有＞10%發生特定實驗室檢驗異常且發生率高於接受Paclitaxel單一藥物之病人(組間差異≧5%(所有級別)或≧2%(第3、4級))[a]

實驗室檢驗異常[b]	Gemcitabine/Paclitaxel (N=262)			Paclitaxel (N=259)		
	所有等級(%)	第3級(%)	第4級(%)	所有等級(%)	第3級(%)	第4級(%)
血液方面						
貧血	69	6	1	51	3	<1
嗜中性白血球減少症	69	31	17	31	4	7
血小板減少症	26	5	<1	7	<1	<1
肝臟方面						
ALT增加	18	5	<1	6	<1	0
AST增加	16	2	0	5	<1	0

[a] 分級按照美國國家癌症研究所CTC版本2.0。
[b] 不論因果關係。
與臨床相關第3級或第4級的呼吸困難，在Gemcitabine併用paclitaxel組比paclitaxel組發生率高(1.9% versus 0)。
非小細胞肺癌：
表十一及表十二為一個隨機、28天週期、針對局部晚期或轉移性非小細胞肺癌病人第一線給與Gemcitabine併用cisplatin (n=260)和cisplatin單一藥物(n=262)的比較試驗(試驗3)中，有關特定不良反應與實驗室檢驗異常的發生率，Gemcitabine治療病人發生率≧10%且Gemcitabine併用cisplatin治療組有較高的發生率(參見臨床研究(非小細胞肺癌))。其他臨床上有意義的不良反應詳如下表十四。
接受Gemcitabine併用cisplatin治療的病人(GC)療程次數中位數為5，接受etoposide併用cisplatin治療的病人(EC)療程次數中位數為4。大多數接受超過1個週期治療的病人需要調整劑量：GC組為81%，EC組為68%。因不良反應而住院的病人比例，在GC組為22%，EC組為27%。因不良反應而停藥的病人比例在GC組中較高(14% versus 8%)。因發生發熱性嗜中性白血球減少症而住院的病人比例在GC組中較低(7% versus 12%)。GC組有一例可能與治療有關之腎衰竭伴隨發熱性嗜中性白血球減少症所導致之死亡病例。
表十一：試驗4，接受Gemcitabine併用Cisplatin之病人發生特定不良反應[a]

不良反應[b]	Gemcitabine/Cisplatin[c]			Etoposide/Cisplatin[d]		
	所有等級(%)	第3級(%)	第4級(%)	所有等級(%)	第3級(%)	第4級(%)
噁心、嘔吐	96	35	4	86	19	7
脫髮	77	13	0	92	51	0
感覺異常	38	0	0	16	2	0
感染	28	3	1	21	8	0
口腔炎	20	4	0	18	2	0
腹瀉	14	1	1	13	0	2
水腫[e]	12	-	-	2	-	-
紅疹	10	0	0	3	0	0
出血	9	0	3	3	0	3
發燒	6	0	0	3	0	0
嗜睡	3	0	0	3	2	0
類流感症候群[e]	3	-	-	0	-	-
呼吸困難	1	0	1	3	0	0

[a] 分級按照世界衛生組織(WHO)。
[b] 非實驗室檢驗事件是經評估可能與藥物有關後才予以分級。未收集疼痛數據。
[c] N=67-69：所有實驗室或非實驗室檢查數據之Gemcitabine/cisplatin組病人。
[d] N=57-63：所有實驗室或非實驗室檢查數據之Etoposide/cisplatin組病人。
[e] 類感冒症候群與水腫未經過分級。
表十四：試驗4，接受Gemcitabine併用Cisplatin之病人發生特定實驗室檢驗異常[a]

實驗室檢驗異常[b]	Gemcitabine/Cisplatin[c]			Etoposide/Cisplatin[d]		
	所有等級(%)	第3級(%)	第4級(%)	所有等級(%)	第3級(%)	第4級(%)
血液方面						
貧血	88	22	0	77	13	2
嗜中性白血球減少症	88	36	28	87	20	56
血小板減少症	81	39	16	45	8	5
紅血球輸注[e]	29	-	-	21	-	-
血小板輸注[e]	3	-	-	8	-	-
肝臟方面						
Alkaline Phosphatase增加	16	0	0	11	0	0
ALT增加	6	0	0	12	0	0
AST增加	3	0	0	11	0	0
腎臟方面						
血尿	22	0	0	10	0	0
蛋白尿	12	0	0	5	0	0
BUN增加	6	0	0	4	0	0
Creatinine增加	2	0	0	2	0	0

[a] 分級按照世界衛生組織(WHO)。
[b] 不論因果關係。
[c] N=67-69：所有有實驗室或非實驗室檢查數據之Gemcitabine/cisplatin組病人。
[d] N=57-63：所有有實驗室或非實驗室檢查數據之Etoposide/cisplatin組病人。
[e] 輸注比例不屬於WHO分級之項目。

膀胱癌[轉移性泌尿道移形上皮細胞癌(TCC of the urothelium)]
Gemcitabine併用cisplatin組與MVAC組的比較試驗，63%Gemcitabine併用cisplatin組治療的病人無需調整劑量，MVAC組則為37%。因治療引起不良反應而停藥之比例，Gemcitabine併用cisplatin組為8%，MVAC組為12%。治療相關的死亡比例，Gemcitabine併用cisplatin組為1%，MVAC組為3%。
對二組而言，血液毒性為最常發生的實驗室檢查毒性。第3、4級嗜中性白血球減少症的發生率，Gemcitabine併用cisplatin組少於MVAC組(71% vs. 82%)；第4級嗜中性白血球減少症的發生率，Gemcitabine併用cisplatin組明顯少於MVAC組(30% vs. 65%)。第3、4級貧血的發生率，Gemcitabine併用cisplatin組高於MVAC組(27% vs. 18%)。第3、4級血小板減少症的發生率，Gemcitabine併用cisplatin組高於MVAC組(58% vs. 21%)。於任一試驗組，皆沒有第4級出血報告，僅少數第3級出血報告(<2%)。以Gemcitabine併用cisplatin組治療的943個療程中，51名病人(25%)需輸注紅血球，37名病人(18%)需輸注血小板。以MVAC組治療的792個療程中，28名病人(14%)需輸注紅血球，17名病人(8%)需輸注血小板。
在一個第二期非隨機分配，治療轉移性泌尿道移形上皮細胞癌(TCC of the urothelium)的臨床試驗中，當以100mg/m²劑量cisplatin與Gemcitabine併用時，臨床上發生顯著血液毒性。(參見臨床研究欄)。
表十五為405名第四期轉移性泌尿道移形上皮細胞癌(TCC of the urothelium)病人以Gemcitabine併用cisplatin組或MVAC組隨機治療的試驗數據，其不良反應之WHO分級與表十五相同，也包括NCI常見毒性準則(Common Toxicity Criteria)分級的Neuro Hearing不良反應。
表十五：以Gemcitabine併用Cisplatin組或MVAC組治療轉移性泌尿道移形上皮細胞癌(TCC of the Urothelium)之比較臨床試驗不良反應依WHO分級(發生率%)

	Gemcitabine併用Cisplatin[a]			MVAC[b]		
	所有等級	第3級	第4級	所有等級	第3級	第4級
實驗室檢查[c]						
血液方面						
貧血	94	24	4	86	16	2
紅血球輸注[d]	25			14		
白血球減少症	92	44	7	93	46	18
嗜中性白血球減少症	91	41	30	89	17	65
血小板減少症	86	29	29	46	8	13
血小板輸注[d]	18			8		
肝臟方面						
AL