

核准日期：2018年02月26日 修改日期：2023年07月08日  
修改日期：2020年10月26日  
修改日期：2021年07月21日  
修改日期：2022年01月15日  
修改日期：2022年03月02日

## 替莫唑胺胶囊说明书

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：替莫唑胺胶囊

英文名称：Temozolomide Capsules

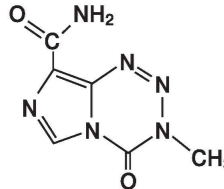
汉语拼音：Timozuonan Jiaonang

【成份】

主要成分：替莫唑胺

化学名称：3，4-二氢-3-甲基-4-氧代咪唑并[5，1-d]-不对称-四唑-8-酰胺

化学结构式：



分子式：C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>

分子量：194.15

【性状】

本品为硬胶囊，内容物为白色至淡粉色或淡棕色粉末。

【适应症】

本品用于治疗：

—新诊断的多形性胶质母细胞瘤，开始先与放疗联合治疗，随后作为维持治疗。

—常规治疗后复发或进展的多形性胶质母细胞瘤或间变性星形细胞瘤。

【规格】

(1) 20mg，(2) 100mg。

【用法用量】

新诊断的多形性胶质母细胞瘤的成人患者：

替莫唑胺先与局部放疗联合治疗（同步放化疗期），随后为最多6个周期的替莫唑胺（TMZ）单药治疗（维持治疗期）。

*同步放化疗期*

口服本品，每日剂量为75mg/m<sup>2</sup>，共42天，同时接受局部放疗（60 Gy分30次）。根据患者耐受程度可暂停用药，但无需降低剂量。同步放化疗期如果符合以下条件：绝对中性粒细胞计数≥1.5×10<sup>9</sup>/L，血小板计数≥100×10<sup>9</sup>/L，普通毒性标准（CTC）-非血液学毒性≤1级（除脱发、恶心和呕吐外），本品可连续使用42天，最多49天。治疗期间每周应进行全血细胞计数。在同步放化疗期间应按表1所示血液学和非血液学毒性标准暂停或终止服用本品。

表1 与放疗合并期间暂停或终止服用本品

毒性	暂停TMZ <sup>a</sup>	终止TMZ
绝对中性粒细胞计数	≥0.5 × 10 <sup>9</sup> /L 且 <1.5 × 10 <sup>9</sup> /L	<0.5 × 10 <sup>9</sup> /L
血小板计数	≥10 × 10 <sup>9</sup> /L 且 <100 × 10 <sup>9</sup> /L	<10 × 10 <sup>9</sup> /L
CTC非血液学毒性 (脱发、恶心和呕吐除外)	CTC 2级	CTC 3或4级

a: 如果符合以下标准，可继续合并使用TMZ治疗：绝对中性粒细胞计数≥1.5×10<sup>9</sup>/L，血小板计数≥100×10<sup>9</sup>/L，CTC-非血液学毒性≤1级（脱发、恶心和呕吐除外）。

*维持治疗期。*

本品同步放化疗期结束后4周，进行6个周期的本品单药治疗。本品第1周期的剂量是150mg/m<sup>2</sup>/日，每日一次，共5天，然后停药23天。第2周期开始时，如果第1周期CTC的非血液学毒性≤2级（除脱发、恶心和呕吐外）、绝对中性粒细胞计数（ANC）≥1.5×10<sup>9</sup>/L和血小板计数≥100×10<sup>9</sup>/L，则剂量可增至200mg/m<sup>2</sup>/日。如果第2周期的剂量没有增加，在以后的周期中也不应增加剂量。除出现毒性外，以后各周期的剂量维持在每日200mg/m<sup>2</sup>。治疗期间应按表2和表3降低剂量。

治疗期间，第22天（首剂本品后21天）应进行全血细胞的计数。应按表3降低剂量或终止服用本品。

表2 本品单药治疗的剂量水平

剂量水平	剂量（mg/m <sup>2</sup> /日）	备注
-1	100	因较早的毒性而减量
0	150	第1周期的剂量
1	200	第2-6周期无毒性时的剂量

表3 单药治疗期间减量或终止用药

毒性	TMZ剂量降低一个水平 <sup>a</sup>	终止TMZ
绝对中性粒细胞计数	<1.0 × 10 <sup>9</sup> /L	见脚注b
血小板计数	<50 × 10 <sup>9</sup> /L	见脚注b
CTC非血液学毒性 (脱发、恶心和呕吐除外)	CTC 3级	CTC 4级 <sup>b</sup>

a: TMZ剂量水平见表。

b: 如果需要将TMZ降至<100 mg/m<sup>2</sup>，或如果降低剂量后重新出现同样的3级非血液学毒性（脱发、恶心和呕吐除外），则应终止TMZ治疗。

常规治疗后复发或进展的多形性胶质母细胞瘤或间变性星形细胞瘤成人患者：

对于以前未接受过化疗患者，本品口服剂量是每日200 mg/m<sup>2</sup>，共5天。每28天为一周期。对于以前曾接受过化疗患者，本品起始剂量是150 mg/m<sup>2</sup>/日，如果下个周期第一天的ANC≥1.5×10<sup>9</sup>/L和血小板计数≥100×10<sup>9</sup>/L，则第2周期的剂量增为200 mg/m<sup>2</sup>/日。应根据ANC和血小板计数最低值调整本品的剂量。

*调整剂量的实验室参数*

必须符合以下实验室参数才能用药：ANC≥1.5×10<sup>9</sup>/L和血小板计数≥100×10<sup>9</sup>/L。第22天（首剂后21天）或距离这一天的48小时内进行全血细胞计数，此后每周一次，直至ANC≥1.5×10<sup>9</sup>/L和血小板计数≥100×10<sup>9</sup>/L。如果任何一个周期内的ANC<1.0×10<sup>9</sup>/L或血小板计数<50×10<sup>9</sup>/L，下个周期的剂量必须降低一个水平。剂量水平包括100 mg/m<sup>2</sup>、150 mg/m<sup>2</sup>和200 mg/m<sup>2</sup>。推荐的最低剂量为100 mg/m<sup>2</sup>。

在临床试验中，治疗继续到病变出现进展，最多为2年。但最佳的治疗持续时间未知。

*特殊人群*

*儿童患者*

本品仅用于3岁或3岁以上的复发或进展的恶性胶质瘤儿童患者。在这些儿童中使用该药的临床经验有限。尚未确立在3岁以下患儿使用该药的安全性和有效性。

在3岁或3岁以上的患儿中，推荐本品口服剂量是200 mg/m<sup>2</sup>/日，共5天，每28天为一周期。对于以前曾接受过化疗患儿，本品起始剂量是150 mg/m<sup>2</sup>/日，共5天；如果没有出现毒性，下个周期的剂量增至200 mg/m<sup>2</sup>/日。

*老年患者*

根据一项在19–78岁患者中进行的群体药代动力学分析结果显示，TMZ的清除率不受年龄的影响。然而，老年患者（>70岁）中性粒细胞减少及血小板减少的风险似乎较大。肝肾功能损害者：肝功能正常的病人与肝功能轻度异常的病人药代动力学结果相似；严重肝功能异常（Child’s Class III）或肾功能异常的患者尚无服用替莫唑胺的资料。根据替莫唑胺胶囊药代动力学特征，对于严重肾功能不全的病人不必降低替莫唑胺用量，但应用时需倍加小心。

用法

应空腹（进餐前至少一小时）服用本品。服用本品前后可使用止吐药。如果服药后出现呕吐，当天不能服用第2剂。

不能打开或咀嚼本品，应用一杯水整粒吞服。如果胶囊有破损，应避免皮肤或黏膜与胶囊内粉状内容物接触。

【不良反应】

新诊断的多形性胶质母细胞瘤

表4是新诊断为多形性胶质母细胞瘤患者在同步放化疗期和单药治疗期出现的不良事件（在临床试验中并未判断因果关系）。

表4 本品和放疗：同步放化疗期和单药治疗期出现的事件

极常见 (>1/10)、常见 (>1/100, <1/10)、不常见 (>1/1,000, <1/100) CI/CMS III

全身系统	TMZ + 放疗 n= 288*	TMZ 单药治疗 n=224
感染和侵染 常见：	口腔念珠菌病，单纯疱疹，感染，咽炎，伤口感染	口腔念珠菌病，感染
不常见：		单纯疱疹，带状疱疹，流感样症状
血液和淋巴系统 常见：	白细胞减少，淋巴细胞减少，中性粒细胞减少，血小板减少	贫血，发热性中性粒细胞减少，白细胞减少，血小板减少
不常见：	贫血，发热性中性粒细胞减少	淋巴细胞减少，瘀斑
内分泌 不常见：	类库兴氏综合征	类库兴氏综合征
代谢和营养 极常见：	食欲减退	食欲减退
常见：	高血糖，体重降低	体重降低
不常见：	低血钾，碱性磷酸酶增加，体重增加	高血糖，体重增加

精神 常见：	焦虑，情绪不稳定，失眠	焦虑，抑郁，情绪不稳定，失眠
不常见：	激越，情感淡漠，行为异常，抑郁，幻觉	幻觉，健忘
神经系统 极常见：	头痛	头痛，惊厥
常见：	头晕，失语，平衡障碍，注意力不能集中，意识模糊，意识减低，惊厥，记忆缺陷，神经病，入睡，言语障碍，震颤	头晕，失语，平衡障碍，注意力不能集中，意识模糊，言语障碍，轻偏瘫，记忆缺陷，神经病（NOS），神经病，周围神经病感觉异常，入睡，震颤
不常见：	共济失调，认知障碍，言语困难，锥体外疾病，步态异常，轻偏瘫，感觉过敏，感觉减退，神经病（NOS），周围神经病，癫痫持续状态	共济失调，协调异常，步态异常，偏瘫，感觉过敏，感觉障碍
眼 常见：	视力模糊	视力模糊，复视，视野缺损
不常见：	眼痛，偏盲，视觉障碍，视力降低，视野缺损	眼痛，眼干，视力降低
耳和迷路 常见：	听力损害	听力损害，耳鸣
不常见：	耳痛，听觉过敏，耳鸣，中耳炎	耳聋，耳痛，眩晕
心脏 不常见：	心悸	

血管 常见：	浮肿，下肢浮肿，出血	下肢浮肿，出血，深静脉血栓形成
不常见：	高血压，脑出血	浮肿，周围性浮肿，肺栓塞
呼吸、胸和纵隔 常见：	咳嗽，呼吸困难	咳嗽，呼吸困难
不常见：	肺炎，上呼吸道感染，鼻充血	肺炎，鼻窦炎，上呼吸道感染，支气管炎
胃肠道 极常见：	便秘，恶心，呕吐	便秘，恶心，呕吐
常见：	腹痛，腹泻，消化不良，吞咽困难，口腔炎	腹泻，消化不良，吞咽困难，口干，口腔炎
不常见：		腹胀，大便失禁，胃肠道疾病（NOS），胃炎，痔疮
皮肤和皮下组织 极常见：	脱发，皮疹	脱发，皮疹
常见：	皮炎，皮肤干燥，红斑，瘙痒	皮肤干燥，瘙痒
不常见：	光敏反应，异常色素沉着，皮肤脱落	红斑，异常色素沉着，出汗增加
肌肉骨骼和结缔组织 常见：	关节痛，肌无力	关节痛，肌肉骨骼疼痛，肌痛，肌无力
不常见：	背痛，肌肉骨骼疼痛，肌痛，肌病	背痛，肌病
肾和泌尿系统 常见：	尿频，尿失禁	尿失禁
不常见：		排尿困难

生殖系统和乳腺 不常见：	阳痿	闭经，乳房痛，月经过多，阴道出血，阴道炎
全身和给药部位 极常见：	疲乏	疲乏
常见：	发热、疼痛、过敏反应，放射损伤，面部浮肿，味觉异常	发热、疼痛、过敏反应，放射损伤，味觉异常
不常见：	潮红，热潮红，无力，情况恶化，僵直，舌变色，嗅觉倒错，口渴	无力，情况恶化，疼痛、僵直，牙病，面部浮肿，味觉异常
检查 常见：	ALT升高	ALT升高
不常见：	γ-谷氨酰转氨酶升高，肝酶升高，AST升高	

\* 一例随机分配在放疗组的患者接受了本品 + 放疗

实验室结果：观察到骨髓抑制（中性粒细胞减少和血小板减少），这是大多数细胞毒药物（包括本品）的剂量限制性毒性。汇总本品同步放化疗期和单药治疗期中发生实验室异常和不良事件，有8%患者出现3级或4级中性粒细胞异常（包括中性粒细胞减少）事件；接受本品治疗患者中有14%出现3级或4级血小板异常（包括血小板减少）事件。

胶质瘤复发或进展的成人患者

临床试验中，最常发生的治疗相关不良反应是胃肠道反应，特别是恶心（43%）和呕吐（36%）。这些反应一般为1级或2级（24小时内呕吐0–5次），具有自限性，或易于用标准止吐药控制。重度恶心和呕吐的发生率为4%。表5包括了替莫唑胺在复发或进展性恶性胶质瘤临床试验中和上市后报告的不良反

表5. 复发或进展性恶性胶质瘤患者中的不良反应

血液和淋巴系统疾病 极常见：	中性粒细胞减少或淋巴细胞减少（3–4级），血小板减少（3–4级）
不常见：	各类血细胞减少，贫血（3–4级），白细胞减少
代谢与营养疾病 极常见：	食欲减退
常见：	体重减轻
神经系统疾病 极常见：	头痛
常见：	嗜睡，头晕，感觉异常
呼吸系统、胸腔和纵隔疾病 常见：	呼吸困难
胃肠道疾病 极常见：	呕吐，恶心，便秘
常见：	腹泻，腹痛，消化不良
皮肤和皮下组织疾病 极常见：	皮疹，瘙痒，脱发
极罕见：	多形红斑，红皮病，荨麻疹，发疹
全身性疾病和给药部位情况 极常见：	疲乏
常见：	发热，无力，僵直，萎靡，疼痛，味觉倒错
极罕见：	过敏反应，包括过敏症，血管神经性水肿

实验室结果：胶质瘤患者的3级或4级血小板减少和中性粒细胞减少的发生率分别为19%和17%。有8%和4%胶质瘤患者因此而住院和/或停止本品治疗。骨髓抑制是可以预防的（一般在开始几个周期的第21–28天），通常在1–2周内迅速恢复。未发现有累积的骨髓抑制。曾有报道全血细胞减少、白细胞减少和贫血；淋巴细胞减少也很常见。

性别：对临床试验中不同性别进行的分析显示，达到中性粒细胞最低值的人数，女性101例，男性169例；血小板达到最低值人数，女性110例，男性174例。治疗的第一周期4级不良反应发生率女性高于男性，其中中性粒细胞减少（ANC<500 cells/μL）女性12%，男性5%；血小板减少（<20,000 cells/μL）女性9%，男性3%。在一组400例复发性神经胶质瘤受试者的数据中，治疗的第一周期的4级中性粒细胞减少发生率，女性与男性分别为8%和4%；而4级血小板减少的发生率则分别为8%和3%。在另一个有288例受试者参加的、新近诊断的多形性胶质母细胞瘤试验中，治疗第一周期的4级中性粒细胞减少发生率，女性与男性分别为3%和0%；4级血小板减少发生率则分别为1%和0%。

