

核准日期:

修改日期:

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

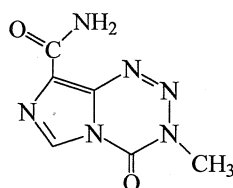
汉语拼音: ti mo zuo an jiao nang

【成份】

主要组成成份: 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: $C_6H_6N_6O_2$

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, 随后作为辅助治疗。
- 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:

同步放化疗期

口服本品, 每日剂量为 75 mg/m^2 , 共42天, 同时接受放疗 (60 Gy 分30次); 随后接受6个周期的本品辅助治疗。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: 绝对白细胞计数 $\geq 1.5 \times 10^9 / \text{L}$, 血小板计数 $\geq 100 \times 10^9 / \text{L}$, 普

通毒性标准（CTC）-非血液学毒性≤1级（除外脱发、恶心和呕吐），本品可连续使用42天，直至49天。治疗期间每周应进行全血细胞计数。在同步化疗期间应按血液学和非血液学毒性标准（表1）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 ^a	终止 TMZ
绝对白细胞计数	$\geq 0.5 \times 10^9/L$ 和 $< 1.5 \times 10^9/L$	$< 0.5 \times 10^9/L$
血小板计数	$\geq 10 \times 10^9/L$ 和 $< 100 \times 10^9/L$	$< 10 \times 10^9/L$
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，继续可以与 TMZ 同时治疗：绝对白细胞计数 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ ，血小板计数 $\geq 100 \times 10^9/L$ ，CTC-非血液学毒性 ≤ 1 级（脱发、恶心和呕吐除外）。

TMZ = 本品；CTC = 普通毒性标准。

辅助治疗期:

本品同步放化疗期结束后4周，进行6个周期的本品辅助治疗。第1周期的本品剂量是150 mg/m²/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（除外脱发、恶心和呕吐）、绝对白细胞计数（ANC） $\geq 1.5 \times 10^9/L$ 和血小板计数 $\geq 100 \times 10^9/L$ ，则剂量可增至200 mg/m²/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200 mg/m²。辅助治疗期间应按表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 辅助治疗的本品 剂量水平

剂量水平	剂量（mg/m ² /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 辅助治疗期间减量或终止用药

毒性	TMZ 剂量降低一个水平 ^a	终止 TMZ
绝对白细胞计数	$< 1.0 \times 10^9/L$	见脚注 b
血小板计数	$< 50 \times 10^9/L$	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

a: TMZ 剂量水平见表 2。

b: 如果需要将 TMZ 降至 $< 100 \text{ mg/m}^2$ ，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。

TMZ = 本品；CTC = 普通毒性标准。

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患者：

成人患者

以前曾接受过化疗患者的本品起始剂量是150 mg/m²/日，共5天。如果下个周期第一天的ANC≥1.5 × 10⁹/L和血小板计数≥100 × 10⁹/L，则第2周期的剂量增为200 mg/m²/日。应根据ANC和血小板计数最低值调整本品的剂量。

儿童患者

在以前曾接受过化疗 3 岁或 3 岁以上的患儿中，每 28 天周期中本品口服起始剂量是150 mg/m²/日，共 5 天；如果没有出现毒性，下个周期的剂量增至 200 mg/m²/日。

治疗可继续到病变出现进展，最多为 2 年。

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 × 10⁹/L 和血小板计数≥100 × 10⁹/L。第 22 天（首剂后 21 天）或该天 48 小时内以及每周必须检查全血细胞的计数，直至 ANC ≥1.5 × 10⁹/L 和血小板计数≥100 × 10⁹/L。如果任何一个周期内的 ANC< 1.0 × 10⁹/L 或血小板计数<50 × 10⁹/L，下个周期的剂量必须降低一个水平。剂量水平包括 100 mg/m²、150 mg/m²和 200 mg/m²。推荐的最低剂量为 100 mg/m²。

全部患者

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，应避免皮肤或粘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化疗期和辅助治疗期的治疗出现的不良事件（在临床试验中并未判断因果关系）。

表 4 本品和放疗：同步和辅助治疗期间的治疗出现的事件
极常见 (> 1/10)、常见 (> 1/100, < 1/10)、不常见 (> 1/1,000, < 1/100) CIOMS III

全身系统	TMZ +放疗 n= 288*	TMZ 辅助治疗 n=224
感染 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，中性白	贫血，发热性中性白细胞减少，白

不常见:	细胞减少, 血小板减少 贫血, 发热性中性白细胞减少	细胞减少, 血小板减少 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, 不能集中, 意识模糊, 意识减低, 惊厥, 记忆缺陷, 神经病, 瞌睡, 言语障碍, 震颤	头晕, 失语, 平衡障碍, 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, 瞌睡, 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), 胃肠炎, 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
	不常见:	光敏反应, 异常色素沉着, 皮肤脱落
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
	背痛, 肌肉骨骼疼痛, 肌痛, 肌病	背痛, 肌病
	不常见:	
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
	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
检查 常见:	SGPT 升高	SGPT 升高
	不常见:	γ -谷氨酰转移酶升高, 肝酶升高, SGOT 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 (中性白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。同步化疗期和辅助治疗期中都发生实验室异常和不良事件。8%患者出现 3 级或 4 级中性白细胞异常 (包括中性白细胞减少) 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

国家

临床试验中，最多发生的不良反应是胃肠道功能紊乱，特别是恶心（43%）和呕吐（36%）；一般为1级或2级（轻中度），具有自限性，或标准止吐药易于控制。重度恶心和呕吐发生率为4%。

其他经常报告的不良事件包括疲乏（22%）、便秘（17%）和头痛（14%）。还报告食欲减退（11%）、腹泻（8%），皮疹、发热、无力和瞌睡发生率各为6%。不常见的（2%-5%）不良事件按发生率的递减次序为腹痛、疼痛、头晕、体重下降、不适、呼吸困难、脱发、僵直、瘙痒、消化不良、味觉异常，感觉异常和瘀点。

实验室结果：胶质瘤患者的3级或4级血小板减少和中性白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。骨髓抑制是可以预见的（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。未发现累积的骨髓抑制。还报告全血细胞减少、白细胞减少和贫血；淋巴细胞减少也很常见。

对临床试验中药代动力学人群进行的分析显示，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/ μ L）女性12%，男性5%；血小板减少（<20,000 cells/ μ L）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、新近诊断的多发性胶质细胞瘤试验中，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%。

本品上市期间，很少有机会性感染病例的报告，包括卡氏肺囊虫性肺炎。极少报告过多形性红斑、中毒性表皮坏死、斯一约二氏综合症和变态反应（包括过敏反应）病例。曾报告过间质性肺炎的罕见病例。在接受本品治疗患者中报告过骨髓增生异常综合征（MDS）和继发的恶性疾病（包括髓细胞性白血病）的罕见病例。可导致再生障碍性贫血的全血细胞减少的报告很罕见。

在中国进行的临床研究中未出现非预期的不良事件，总体结果与国外报道的数据相似。

【禁忌】

对替莫唑胺胶囊或达卡巴嗪（DTIC）过敏者禁用。

妊娠期禁用（见孕妇及哺乳期妇女用药）。

禁用于严重骨髓抑制的患者。

【注意事项】

在—项治疗时间延长到 42 天的—小规模试验中，接受本品和放疗合并治疗的患者是卡氏肺囊虫性肺炎的高危者。因此对于接受 42 天（最多为 49 天）合并治疗的全部患者需要预防卡氏肺囊虫性肺炎发生。

在较长期的给药方案治疗期间，接受替莫唑胺治疗期间卡氏肺囊虫性肺炎发生率可能较高。不管何—种治疗方案，都应密切观察替莫唑胺治疗的全部患者（特别是接受类固醇治疗患者）发生卡氏肺囊虫性肺炎的可能性。

止吐治疗：恶心和呕吐常与本品相关，服用本品前后可使用止吐药。指导原则为：

新诊断多形性胶质母细胞瘤的患者：

- 在开始接受替莫唑胺合并治疗前，建议采用止吐药预防，
- 在辅助治疗期间，极力建议采用止吐药预防。

神经胶质瘤复发或进展的患者：在以前治疗周期中出现过重度（3 或 4 级）呕吐的患者需要止吐药治疗。

男性患者：服用替莫唑胺的男性患者应采取有效的避孕措施。替莫唑胺具有遗传毒性，因此在治疗过程及治疗结束后 6 个月之内，男性应避孕。由于接受替莫唑胺治疗有导致不可逆不育的可能，在接受该治疗之前应冰冻保存精子。

肝肾功能损害者：肝功能正常的病人与肝功能轻中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，对于严重肝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。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

对妊娠期妇女使用该药尚未进行研究。在用大鼠和兔所进行的临床前研究中，给药 150mg/m² 曾有致畸和/或胎儿毒性的报道。因此替莫唑胺不应常规用于妊娠期妇女，如果妊娠期内必须使用该药，应将可能对胎儿造成的潜在风险告知病人。对于可能怀孕的妇女，应劝阻其在接受替莫唑胺治疗或在终止替莫唑胺治疗后 6 个月内怀孕。

替莫唑胺是否可经母乳分泌尚不可知，因此替莫唑胺胶囊不应用于哺乳期妇女。

【儿童用药】

尚无 3 岁以下多形性胶质母细胞瘤患儿使用该药的临床经验；对于 3 岁以上胶质瘤儿童患者，使用该药的临床经验有限。

【老年用药】

与年轻患者相比，老年患者（>70 岁）中性粒细胞减少及血小板减少的可能性较大。

【药物相互作用】

同时服用雷尼替丁或食物对替莫唑胺胶囊吸收程度的影响无临床意义。同时服用地塞米松、丙氯拉嗪、苯妥英、卡马西平、昂丹司琼、H₂受体拮抗剂或苯巴比妥等，不影响替莫唑胺的清除。同时服用丙戊酸，替莫唑胺清除率轻度降低（有统计学意义）。

替莫唑胺胶囊与其他可导致骨髓抑制的药物联合应用时，骨髓抑制可能加重。

【药物过量】

在患者中已进行了剂量为 500、750、1000 和 1250mg/m² (每治疗周期服药 5 天的总剂量)的临床评价。剂量限制性毒性为血液学毒性，在任一剂量下均有报道，但在较高剂量时较为严重。一患者 5 天中每天过量服用 2000mg，所报道的不良事件为全血细胞减少症、发热、多器官衰竭及死亡。在服药超过 5 天（最长达 64 天）的患者中所发生的不良事件包括骨髓抑制（伴随或不伴随感染），某些严重且持久的病例最终死亡。在药物过量事件中，应进行血液学评价。必要时应采取支持性措施。

【临床试验】

国外临床试验：

新诊断的多形性胶质母细胞瘤

573例患者随机接受替莫唑胺+局部放疗(n=287)或单一放疗(n=286)。替莫唑胺+局部放疗组患者在放疗首日开始服用替莫唑胺75 mg/m²，每日一次，共42天（最多为49天）。随后在放疗结束后4周开始替莫唑胺辅助治疗：28天一个周期，每周期的第1-5天服药，每日150-200 mg/m²，共6个周期。对照组患者仅接受放疗。放疗和与替莫唑胺联合治疗期间需要预防卡氏肺囊虫性肺炎(PCP)，并持续到淋巴细胞减少恢复到<1度。

随访期间，282例仅接受放疗的患者中有161例(57%)以及277例替莫唑胺+放疗的患者中有62例(22%)都再次接受了替莫唑胺的治疗。

总生存的风险比(HR)为1.59(95%CI为1.33-1.91)，时序检验p<0.0001，有利于替莫唑胺组。替莫唑胺+放疗组2年生存率较对照组高(26%对10%)。新诊断的多形性胶质母细胞瘤患者采用同步放化疗加替莫唑胺辅助治疗后，总生存时间与单独放疗相比有明显提高，并有统计学意义。（图1）

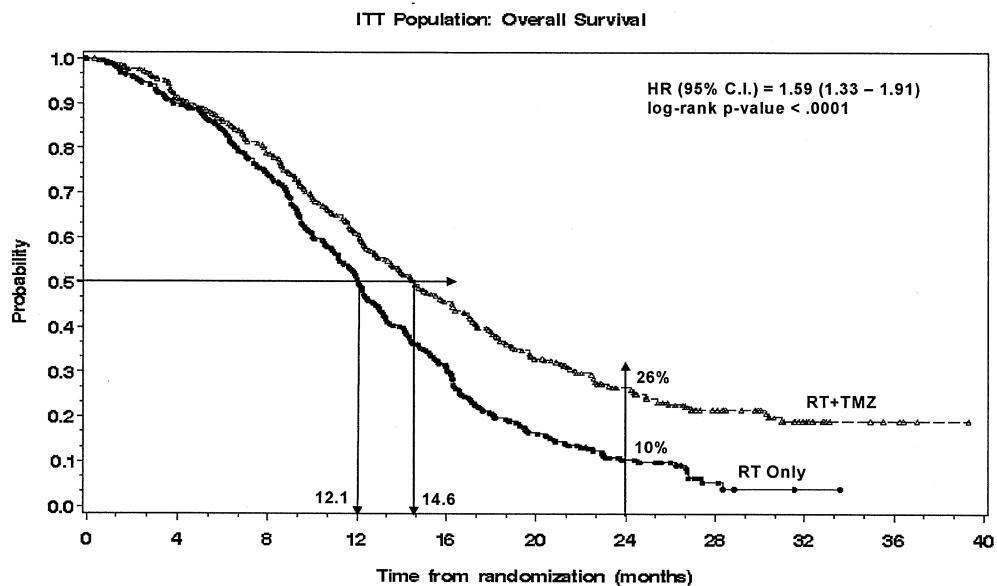


图1 总生存时间的Kaplan-Meier曲线（意向性治疗人群，ITT）

常规治疗后复发或病变进展的恶性胶质瘤

手术或放疗后复发或病变进展的多形性胶质母细胞瘤患者（Karnofsky 体力状态评分 ≥ 70 ）的临床有效性数据是来自两项临床试验。一项是在 138 例患者（29% 患者曾接受过化疗）中进行的无对照试验；另一项是在 225 例（67% 患者曾接受过以亚硝脲类为主的化疗）中进行的替莫唑胺与丙卡巴肼（甲基苄肼）的随机、对照试验。这二项试验的主要终点为无进展生存时间（PFS），以 MRI 扫描或神经系统症状恶化情况进行判断。在无对照的试验中，6 个月的 PFS 为 19%。中位 PFS 为 2.1 月，中位总生存时间为 5.4 月。MRI 扫描的客观缓解率为 8%。

随机、对照研究中，替莫唑胺组的 6 个月的无进展生存 PFS 明显高于丙卡巴肼组（21% 对 8%，卡方检验 $p = 0.008$ ），中位 PFS 分别为 2.89 月和 1.88 月（时序检验 $p = 0.0063$ ）。替莫唑胺组和丙卡巴肼组的中位生存时间分别为 7.34 月和 5.66 月（时序检验 $p = 0.33$ ）。6 个月时，替莫唑胺组患者存活的比例明显高于丙卡巴肼组，分别为 60% 和 44%，卡方检验 $p = 0.019$ 。以前接受过化疗患者的 Karnofsky 体力状态有改善，可达到 80 或以上。

与体力状态恶化（KPS 评分保持在 60 以上或至少降低 30）的时间相同，神经系统症状恶化时间的数据，替莫唑胺组也优于丙卡巴肼组。对于这些终点的中位进展时间，替莫唑胺组比丙卡巴肼组长 0.7-2.1 月（时序检验 $p \leq 0.01 - 0.03$ ）。

间变性星形细胞瘤

一项全球多中心的前瞻性、非随机的 II 期试验，评价了口服替莫唑胺治疗首次复发间变性星形细胞瘤患者的安全性和有效性，46% 患者的无进展生存时间达到 6 个月。中位无进展生存时间为 5.4 月。中位总生存时间为 14.6 月。根据对 ITT 人群的集中评价，缓解率为 35%，13 例 CR 和 43 例 PR。包括 43 例持续病变缓解，缓解率为 61%。ITT 人群中有 6 个月无事件生存时间达到 44%，中位无事件生存时间为 4.6 月，与无进展生存时间相似。对于适合组织学检查的人群，有效性结果也相似。患者达到放射学客观缓解或维持无进展状态时，能提高和保持其生活质量。

国内临床试验

2005 年在中国进行的临床试验为多中心、开放、随机、阳性药平行对照的试验。比较替莫唑胺和司莫司汀治疗经常规治疗后复发或进展的胶质母细胞瘤或间变性星形细胞瘤的疗效和安全性的研究。本研究共入选受试者 144 例，替莫唑胺组 79 例，司莫司汀组 65 例。替莫唑胺起始剂量 $150\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ （曾接受过化疗者）或 $200\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ （未接受过化疗者），连续 5 天口服给药，每 28 天为一治疗周期；司莫司汀起始剂量 $150\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ ，1 次顿服，每隔 28 天给药 1 次；两种药物治疗期均为 2~6 个月。治疗至 6 月时，替莫唑胺组和对照组的无进展生存率分别为 78.29% 对 55.08%， $p=0.0384$ ；临床总缓解率（包括完全缓解和部分缓解）分别为 45.83% 对 21.27%。

试验表明，替莫唑胺在治疗复发性胶质母细胞瘤（GBM）和间变性星形细胞瘤（AA）的疗效方面可能优于司莫司汀。

【药理毒理】

药理作用：

替莫唑胺为咪唑并四嗪类具有抗肿瘤活性的烷化剂。在体循环生理 pH 状态下，迅速转化为活性产物 MTIC（3-甲基-(三嗪-1-基)咪唑-4-甲酰胺）。MTIC 的细胞毒作用主要表现为 DNA 分子上鸟嘌呤第 6 位氧原子上的烷基化以及第 7 位氮原子的烷基化。通过甲基化加成物的错配修复，发挥细胞毒作用。

毒理研究：

在小鼠、大鼠和犬进行了本品单剂量毒性研究。大鼠口服的 LD_{50} 约为 $1900\text{mg}/\text{m}^2$ ，比小鼠高（约 $1000\text{mg}/\text{m}^2$ ）。对犬的最小致死剂量为 $600\text{mg}/\text{m}^2$ 。在单剂量研究中，毒性的临床体征和死亡一般出现都较迟，显示其对导致器官功能损害增生迅速的组织具有迟发性毒性作用；毒性作用符合烷化剂的预期毒性。

口服本品后被迅速吸收，并很快排泄到尿中。人治疗剂量的暴露程度与大鼠和犬的相似。业已进行了3个周期和6个周期的大鼠和犬的毒性研究，一个周期为给药5天，停药23天。在多周期研究中，主要毒性靶器官是骨髓、淋巴网状系统，睾丸和胃肠道。本品对大鼠和犬的毒性比对人较大。人对治疗剂量(200 mg/m^2)能很好耐受，但该剂量接近大鼠和犬多剂量的最低致死剂量。白细胞和血小板与剂量相关的减少是大鼠和犬的敏感指标。在治疗间期，大多数血液学和生化指标以及和组织病理改变能明显恢复。在6个周期大鼠研究中考察的瘤谱包括乳腺癌、皮肤角化棘皮瘤、基底细胞腺瘤和各种间质瘤。犬研究中未考察肿瘤或癌前变化。考虑到本品是烷化剂 MTIC 的前体药物，预期具有致瘤的作用，这在其他烷化剂（包括产生 MTIC 的）中已观察到。本品对大鼠的致瘤作用似乎是物种特异的，与其他化疗药物无明显差异。

本品 Ames/沙门氏菌和 HPBL 试验中显示有致突变作用；并在人外周淋巴细胞测定中能引起染色体畸变。

【药代动力学】

临床前数据提示本品能迅速通过血脑屏障，进入脑脊液。成年患者口服本品后，被迅速吸收，最早在服药后20分钟就可达到血药峰浓度（平均时间为0.5-1.5小时）。血浆清除率、分布容积和半衰期都与剂量无关。本品的蛋白结合率低（10%-20%），因此估计不会与蛋白结合率高的药物发生相互作用。口服 ^{14}C -本品后7天内粪便内排泄的 ^{14}C 为0.8%，表明药物是完全吸收的。口服后，24小时尿内的原形药占剂量的5%-10%左右，其余是以 AIC（4-氨基-5-咪唑-盐酸羧酰胺）形式或其他极性代谢物排泄到尿中。

本品药代动力学的群体分析表明本品血浆清除率与年龄、肾功能或吸烟无关。

儿科患者的 AUC 比成人患者高，但是儿童和成人每周期的最大耐受剂量(MTD) 都是 1000 mg/m^2 。

【贮藏】于 $2^{\circ}\text{C}\sim 30^{\circ}\text{C}$ 保存。置于儿童接触不到的地方。

【包装】棕色玻璃瓶装。5粒/瓶，20粒/瓶。

【有效期】36个月

【执行标准】进口药品注册标准 JX20080028

【批准文号】进口药品注册证号：H20080312， H20080313

【生产企业】

企业名称：Orion Corporation, Orion Pharma，经美国先灵葆雅公司授权生产。

生产地址：Tengstrominkatu 6-8, Finland-20360 Turku

电话号码: 358 10 4261

传真号码: 358 10 426 3815

国内联系地址: 上海市静安区南京西路 1601 号越洋国际广场 43 楼

邮政编码: 200040

电话: (86 21) 2211 2588

传真: (86 21) 3251 8900

网址: www.schering-plough.com.cn