

替莫唑胺 PDF转换可能丢失图片或格式，建议阅读原文

https://www.100test.com/kao_ti2020/313/2021_2022__E6_9B_BF_E8_8E_AB_E5_94_91_E8_c22_313357.htm 药品名称替莫唑胺药物别名Temodar 英文名称temozolomide 类别烷化剂制剂本品有4种规格，分别为每粒胶囊含替莫唑胺5，20，100或250mg，药用墨水印记，印记颜色依次为绿色、棕色、蓝色和黑色。琥珀色玻璃瓶装，各规格均有5粒和20粒装两种包装。分子式成分化学名为3，4-二氢-3-甲基-4-氧代咪唑并[5，1-d]-1，2，3，5-四嗪-8-酰胺。原料药为白色或浅棕色/淡粉色粉末，相对分子质量为194.15。pH < 5下稳定，pH > 7时易分解，因此可口服给药。药理及应用替莫唑胺用于治疗成人顽固性多形性成胶质细胞瘤，于1999年8月11日通过FDA批准，在美国上市。替莫唑胺不直接发挥作用，在生理pH下，它经非酶途径快速转化为活性化合物MTIC [5-(3-甲基三氮烯-1-)咪唑-4-酰胺]。人们认为MTIC的细胞毒性主要源于其DNA烷基化(甲基化)作用，烷基化主要发生在鸟嘌呤的O6和N7位。药动学口服给药后，本品快速而完全地吸收；血浆药物浓度于1h内达峰。食物可减少其吸收速率和程度。本品消除迅速，平均半衰期为1.8h，在治疗剂量范围内呈线性动力学。平均表观分布容积为0.4 L.kg⁻¹。与人血浆蛋白微弱结合，平均结合百分数为15%。在生理pH下，替莫唑胺自发水解为活性片段MTIC和替莫唑胺酸代谢物。MTIC进一步水解为5-氨基-咪唑-4-酰胺(AIC)和甲基胍，前者是嘌呤和核酸生物合成中的中间体，后者被认为是烷基化的活性片段。细胞色素P450在替莫唑胺和MTIC的代谢中仅起次要作用。与替莫唑胺的AUC相比，MTIC和AIC的暴露程度分别为2.4%和23%。给

药后7 d，总放射活性剂量的38%被回收；37.7%在尿中，0.8%在粪便中。尿中回收放射活度的大部分是原形替莫唑胺(5.6%)，AIC(12%)，替莫唑胺酸代谢物(2.3%)和未知极性代谢物(17%)。替莫唑胺的总体清除率约为 $5.5\text{L}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$ 。群体药物动力学分析提示，年龄对替莫唑胺的药物动力学无影响，妇女对本品的清除率(按体表面积校正)比男性低5%，吸烟者与不吸烟者的口服清除率相近。种族对本品药物动力学的影响未研究。群体药物动力学分析还表明，肌酐清除率在 $36\sim 130\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$ 范围内对本品口服给药后的清除率无影响。未对本品在重度肾功能不全患者($\text{CLcr} < 36\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$)的药物动力学进行研究。对重度肾功能不全患者给药时须谨慎。没有考察透析患者的用药情况。替莫唑胺在轻中度肝损害患者的药物动力学与肝功能正常的患者相似。对重度肝损害患者给药时须谨慎。儿科患者(3~17岁)与成年患者对替莫唑胺有相似的清除率和半衰期。对3岁以下儿童无用药经验。适应症患顽固性多形性成胶质细胞瘤的成年患者。不良反应本品主要的不良反应包括恶心、呕吐、倦怠和血液学反应。恶心、呕吐、头痛和倦怠的发生频率最高。这些不良反应通常为NCI通用毒性标准(NCI common toxicity criteria, CTC)1或2级(轻至中度)，且为自限性，用止吐药即可控制恶心和呕吐。重度恶心和呕吐(CTC3或4级)的发病率分别为10%和6%。骨髓抑制(血小板减少症和中性粒细胞减少症)为剂量限制性不良反应。通常在治疗的第1个周期发生，不累积。女性患者4级中性粒细胞减少症($\text{ANC} < 500$ 个细胞/L)和4级血小板减少症(< 2 万个细胞/L)发生率比男性患者高(12%比5%和9%比3%)；70岁以上患者4级血小板减少症发生率比70岁以下患

者高(9.5%比5.5%)，4级中性粒细胞减少症发生率相同(均为7%)。但就总体不良反应发生率而言，70岁及70岁以上患者的发生率并不更高。相互作用丙戊酸可使替莫唑胺的清除率降低约5%。雷尼替丁不会改变替莫唑胺和MTIC的 c_{max} 或AUC。同时给予地塞米松、普鲁氯哌嗪、苯妥英、卡马西平、奥丹亚龙、H₂受体拮抗剂或苯巴比妥，对口服替莫唑胺未见影响。用法用量本品剂量必须根据上一治疗周期的中性白细胞和血小板计数谷值和下一周期开始时的中性白细胞和血小板计数调整。以150 mg·m⁻²为起始剂量，28d为一治疗周期，在头5 d连续给予本品，每日一次。若在第29天即下一周期给药的第1天，绝对中性白细胞计数(ANC)谷值 $1.5 \times 10^9/L$ (1500/ μl)，血小板计数 $100 \times 10^9/L$ (10万/ μl)，应将本品剂量增至200mg·m⁻²·d⁻¹。在治疗第22天(第一次给药21d后)或该天的48 h内必须进行完整的血液计数，并且每周一次，直至ANC > $1.5 \times 10^9/L$ (1500/ μl)，血小板计数 > $100 \times 10^9/L$ (10万/ μl)。在ANC和血小板计数超过这些数值之前，不得开始下一周期治疗。假如在任一周期中，ANC低于 $1.0 \times 10^9/L$ (1000/ μl)或血小板计数 < $50 \times 10^9/L$ (5万/ μl)，下一周期的剂量应减少50 mg·m⁻²，但不得低于最低建议剂量100 mg·m⁻²。在病情恶化前可持续本品的治疗。在临床试验中，治疗最长可持续2年；但最佳治疗持续时间未知。注重事项对儿科患者的安全性和有效性尚未确定。对本品胶囊中任何成分有过敏反应史的患者禁用。同时本品还禁用于对达卡巴嗪(DTIC)有过敏反应史的患者，因为这两种药物都代谢为MTIC。以妊娠的危险等级为D类。动物实验表明，替莫唑胺可能引起胎儿伤害。假如在妊娠期间用药或在用药期间怀

孕，应告知对胎儿的伤害。建议育龄妇女在进行本品治疗期间避免怀孕。虽未知本品是否从乳汁中排泄，授乳妇女在用药期间应停止哺乳。动物实验和体外实验表明，本品有致癌、致畸和生殖毒性。治疗时必须注重。对重度肝肾功能不全的患者和70岁以上患者给药时，应谨慎。不得咀嚼和打开胶囊。假如无意间打开或破坏了胶囊，须对胶囊内容物万分小心，避免吸入或与皮肤、粘膜接触。应避免让儿童和宠物接近本品。药物过量时，需进行血液学检查。必要时应采取支持治疗措施。100Test 下载频道开通，各类考试题目直接下载。详细请访问 www.100test.com