



核准日期: 2018年07月12日
修改日期: 2020年07月09日
修改日期: 2021年01月22日
修改日期: 2023年02月20日
修改日期: 2023年11月01日

注射用硼替佐米说明书

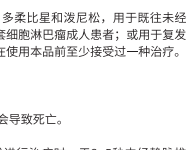
请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称: 注射用硼替佐米
英文名称: Zorotemib for Injection
汉语拼音: Zhushuying Pengtuzuomi

【成份】

活性成份: 硼替佐米
化学名称: [(1R)-3-甲基-1-[(2S)-1-氧-3-苯基-2-[(吡嗪基)氨基]丙基]氨基丁基]硼酸
化学结构式:



本品为白色或类白色的块状物或粉末。

【适应症】

多发性骨髓瘤
本品可联合美法仑和泼尼松 (MP方案) 用于既往未经治疗的且不适合大剂量化疗和骨髓移植的多发性骨髓瘤患者的治疗; 或单药用于至少接受过一种或以上治疗后复发的多发性骨髓瘤患者的治疗。

套细胞淋巴瘤

本品可联合利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星和泼尼松, 用于既往未经治疗的并且不适合接受造血干细胞移植的套细胞淋巴瘤成人患者; 或用于复发或难治性套细胞淋巴瘤患者的治疗, 患者在使用本品前至少接受过一种治疗。

【规格】

1.0mg

【用法用量】

本品仅用于静脉注射给药, 鞘内注射会导致死亡。
未经治疗的多发性骨髓瘤患者
本品在联合口服美法仑和口服泼尼松进行治疗时, 于3-5秒内经静脉推注。每个疗程6周 (如表1所示), 共9个疗程。在第1-4疗程内, 每周给予本品2次 (第1、4、8、11和22、25、29和32天)。在第5-9疗程内, 每周给予本品1次 (第1、4、8、22和25天)。两次给药至少间隔72小时。

表1: 未经治疗的多发性骨髓瘤患者的给药方案

周	每周给予本品2次 (第1-4个疗程)					
	第1天	第2天	第3天	第4天	第8天	第11天
本品 (1.3mg/m ²)	-	-	-	-	第8天	第11天
休息期	-	-	-	-	休息期	休息期
第22天	-	-	-	-	-	-
第25天	-	-	-	-	-	-
第29天	-	-	-	-	-	-
第32天	-	-	-	-	-	-
休息期	-	-	-	-	-	-

周	每周给予本品一次 (第5-9个疗程)					
	第1天	第2天	第3天	第4天	第8天	第11天
本品 (1.3mg/m ²)	-	-	-	-	第8天	第11天
休息期	-	-	-	-	休息期	休息期
第22天	-	-	-	-	-	-
第25天	-	-	-	-	-	-
第29天	-	-	-	-	-	-
第32天	-	-	-	-	-	-
休息期	-	-	-	-	-	-

本品与美法仑、泼尼松联合治疗的任一疗程开始之前, 患者应符合以下条件:

- 血小板计数应 $\geq 70 \times 10^9/L$, ANC应 $\geq 1.0 \times 10^9/L$
- 非血液学毒性应降至1级或基线水平

表2: 本品与美法仑、泼尼松联合治疗的剂量调整

毒性	剂量调整或延迟给药
疗程内的血液学毒性: • 如果在上一个疗程内观察到持续的4级中性粒细胞减少症或血小板减少症, 或血小板减少症伴出血 • 如果给予本品当日 (除第1天外) 的血小板计数 $\leq 30 \times 10^9/L$ 或ANC $\leq 0.75 \times 10^9/L$ • 如果在一个疗程内数次停用了本品 (每周2次给药治疗期间停药 ≥ 3 次, 或者每周1次给药治疗期间停药 ≥ 2 次)	考虑在下一个疗程减少美法仑剂量的25%。 应停用本品。 应在后一疗程降低一个剂量水平 (从1.3mg/m ² 降至1mg/m ² , 或者从1mg/m ² 降至0.7mg/m ²)。*
3级或以上的非血液学毒性	停用本品直至毒性症状减轻至1级或基线水平。然后, 以降低一个剂量水平 (从1.3mg/m ² 降至1mg/m ² , 或从1mg/m ² 降至0.7mg/m ²) 重新开始本品治疗。对于与本品相关的神经性疼痛和/或周围神经病变, 可根据表3所示暂停或调整本品的剂量。

美法仑和泼尼松的有关信息请参见其说明书。

复发的多发性骨髓瘤患者和复发的套细胞淋巴瘤患者

单药
治疗推荐剂量
本品的推荐剂量为单次注射1.3mg/m², 每周注射2次, 连续注射2周 (即在第1、4、8和11天注射) 后停药10天 (即从第12至第21天)。

3周为1个疗程, 两次给药至少间隔72小时。

对于超过8个疗程的延续性治疗, 可按标准方案给药。对于复发的多发性骨髓瘤患者, 也可以按每周1次给药、连续给药4周的维持方案 (第1、8、15和22天), 随后是13天的休息期 (第23至35天)。

剂量调整以及重新开始治疗

当发生任何3级非血液学毒性或任何4级血液学毒性 (不包括下面讨论的神经病变) 时, 应暂停本品治疗。一旦毒性症状得到缓解, 可以重新开始本品的治疗, 剂量减少25% (例如: 1.3mg/m²降低到1.0mg/m²; 1.0mg/m²降低到0.7mg/m²)。如果患者发生与本品治疗有关的神经性疼痛或外周感觉神经病, 建议按下表推荐的剂量调整进行治疗, 主治医师应根据患者实际病情选择适合的剂量调整方案。有因严重自主神经病导致中断或停止治疗的报告。如果患者本身患有严重的神经病变, 只有权衡利弊后方可使用本品。

表3: 当发生与本品治疗有关的神经性疼痛或外周感觉或运动神经元病时推荐的剂量调整

周围神经病变症状和体征的严重程度*	用法用量调整
1级 (无症状; 感觉异常或者深肌腱反射丧失), 不伴有疼痛或功能丧失	不改变
1级伴有疼痛或2级 (中度症状; 工具性日常生活 (ADL) 受限)**	剂量降至1.0mg/m ² 或将本品的治疗方案改为1.3mg/m ² 每周1次
2级伴有疼痛或3级 (重度症状; 工具性日常生活 (ADL) 受限)**	暂停本品的治疗, 直至毒性症状缓解后恢复本品的治疗, 剂量降至0.7mg/m ² , 每周注射1次。
4级 (导致危及生命; 出现需紧急干预的体征)	停止本品的治疗。

* 根据NCI常见毒性标准 CTCAE v4.0分级;
** 工具性ADL: 系指做饭、购买杂物或衣物、打电话、理财等;
*** 自理性ADL: 系指洗澡、穿衣和脱衣、自己吃饭、如厕、服药且无需卧床。

未经治疗的套细胞淋巴瘤患者

本品与利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星和泼尼松联合治疗的推荐剂量

本品剂量参照单药治疗部分。需治疗6个疗程, 对于在第6个疗程首次记录缓解的患者, 推荐再接受2个疗程的治疗。

3周为1个疗程, 在每个疗程的第1天静脉输注以下药物: 利妥昔单抗 375mg/m²、环磷酰胺750mg/m²、多柔比星50mg/m²。在每个疗程的第1、2、3、4和5天口服泼尼松100mg/m²。

未经治疗的套细胞淋巴瘤患者在治疗期间的剂量调整

每个疗程的第1天之前 (第一疗程除外):

- 血小板计数应 $\geq 100 \times 10^9/L$ 且中性粒细胞绝对计数 (ANC) 应 $\geq 1.5 \times 10^9/L$
- 血红蛋白应 $\geq 8g/dL$ ($\geq 4.96 mmol/L$)
- 非血液学毒性应降至1级或基线水平

如果发生任何3级非血液学毒性或3级血液学毒性 (不包括神经病变), 必须暂停本品治疗。

表4: 未经治疗的套细胞淋巴瘤患者在治疗期间的剂量调整

毒性	剂量调整或延迟给药
血液学毒性 • ≥ 3 级中性粒细胞减少症 • ≥ 3 级伴发热, 4级中性粒细胞减少症持续超过7天, 血小板计数 $< 10 \times 10^9/L$ • 如果给予本品当日 (除第1天外) 的血小板计数 $< 25 \times 10^9/L$ 或ANC $< 0.75 \times 10^9/L$	应暂停本品治疗, 最多停药2周, 直至患者的ANC $\geq 0.75 \times 10^9/L$ 且血小板计数 $\geq 25 \times 10^9/L$ 。 • 如果暂停本品治疗后毒性未消退至上述水平, 应停用本品。 • 如果毒性消退, 即患者的ANC $\geq 0.75 \times 10^9/L$ 且血小板计数 $\geq 25 \times 10^9/L$, 本品的剂量应降低一个剂量水平 (从1.3mg/m ² 降至1mg/m ² , 或者从1mg/m ² 降至0.7mg/m ²)
≥ 3 级非血液学毒性	应暂停本品治疗, 直至毒性症状消退至2级或更低水平。然后可降低一个剂量水平重新开始本品治疗 (从1.3mg/m ² 降低至1mg/m ² 或从1mg/m ² 降低至0.7mg/m ²)。 如果发生与本品相关的神经性疼痛和/或周围神经病变, 应根据表3所示暂停和/或调整本品的剂量。

利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星或泼尼松的有关信息请参见其说明书。

肝功损伤的患者

轻度肝功损伤患者不需要调整起始剂量并按推荐剂量治疗。中重度肝功损伤患者使用本品的起始剂量应降为0.7mg/m², 根据患者第一个周期的耐受性, 随后的治疗剂量增加至1.0mg/m²或进一步降至0.5mg/m²。

表5: 肝功损伤患者的推荐起始剂量调整

胆红素水平	SGOT (AST) 水平	起始剂量调整 (单次1.3mg/m ² , 每周2次)
轻度 $\leq 1.0 \times ULN$	$> ULN$	不变
$> 1.0 \times \sim 1.5 \times ULN$	任何值	不变
中度 $> 1.5 \times \sim 3 \times ULN$	任何值	第一个治疗周期的剂量降至0.7mg/m ² 。
重度 $> 3 \times ULN$	任何值	根据患者的耐受性, 随后的治疗剂量增加至1.0mg/m ² 或进一步降至0.5mg/m ² 。

缩写: SGOT = 血清谷草转氨酶
AST = 天冬氨酸氨基转移酶
ULN = 正常值的上限

肾功能损伤的患者

本品的药代动力学不受患者肾功能损伤程度的影响, 故肾功能损伤的患者无需调整本品的剂量。由于透析会降低本品的浓度, 故应该在透析结束后再给予本品。

给药方法
本品须用生理盐水完全溶解后在3-5分钟内通过中央静脉导管或外周静脉注射, 随后使用注射用0.9%氯化钠溶液冲洗。

【不良反应】

复发或难治性多发性骨髓瘤患者静脉注射给药的临床试验不良反应总结

在三项临床研究中评价了硼替佐米在推荐剂量1.3mg/m²下的疗效和安全性, 包括一项随机对照试验 (M34101-039), 治疗669例1-3级治疗后复发或难治性多发性骨髓瘤患者; 一项单臂、开放性、多中心的II期试验, 治疗202例至少曾接受过2种治疗且近期发生疾病进展的患者 (M34100-025); 一项评价硼替佐米剂量-效应的II期临床试验, 对复发性多发性骨髓瘤患者使用硼替佐米1.0mg/m²或1.3mg/m²治疗 (M34100-024), 这些患者曾在一线治疗过程中或治疗后发生疾病进展或复发。

表6: 在治疗复发或难治性多发性骨髓瘤的II期和III期临床试验中硼替佐米的不良反应

MedDRA系统器官分类 首选术语	试验编号	
	M34100-039 (N=331)	M34100-024/025 (N=228)*
血液和淋巴系统疾病		
血小板减少症	115 (35%)	97 (43%)
贫血	87 (26%)	74 (32%)
中性粒细胞减少症	62 (19%)	55 (24%)
白细胞减少症	24 (7%)	15 (7%)
淋巴细胞减少症	15 (5%)	11 (5%)
全血细胞减少症	2 (<1%)	6 (3%)
发热性中性粒细胞减少症	1 (<1%)	1 (<1%)
心血管系统疾病		
心律失常	4 (1%)	2 (<1%)
心动过速	9 (3%)	17 (7%)
房颤	6 (2%)	2 (<1%)
心悸	5 (2%)	4 (2%)
心力衰竭急性发生或恶化, 包含充血性心力衰竭	7 (2%)	8 (4%)
肺水肿	6 (2%)	3 (1%)
水源性休克*	1 (<1%)	-
新出现的左心室射流分数下降	1 (<1%)	-
心房扑动	1 (<1%)	-
心动过缓	3 (<1%)	1 (<1%)
耳及迷路类疾病		
听觉受损	1 (<1%)	1 (<1%)
眼器类疾病		
视力模糊	9 (3%)	25 (11%)
结膜感染和刺激感	14 (4%)	7 (3%)
胃肠系统疾病		
便秘	140 (42%)	97 (43%)
腹泻	190 (57%)	116 (51%)
恶心	190 (57%)	145 (64%)
呕吐	117 (35%)	82 (36%)
胃肠道和腹部疼痛, 口服疼痛除外	80 (24%)	48 (21%)
消化不良	32 (10%)	30 (13%)
咽喉疼痛	25 (8%)	19 (8%)
食管反流	10 (3%)	1 (<1%)
嗝气	2 (<1%)	4 (2%)
腹胀	14 (4%)	13 (6%)
口腔黏膜炎和口腔溃疡	24 (7%)	10 (4%)
吞咽困难	4 (1%)	3 (2%)
鼻咽出血 (上下消化道) ^b	7 (2%)	5 (2%)
直肠出血 (包括出血性腹泻)	7 (2%)	3 (1%)
舌溃疡	2 (<1%)	1 (<1%)
干呕	3 (<1%)	2 (<1%)
上消化道出血	1 (<1%)	-
呕血	1 (<1%)	-
口腔黏膜糜烂	3 (<1%)	-
麻痹性肠梗阻	1 (<1%)	2 (<1%)
全身性疾病和给药部位各种反应		
虚弱状态	201 (61%)	149 (65%)
-乏力	40 (12%)	44 (19%)
-疲乏	140 (42%)	118 (52%)
-困倦	12 (4%)	9 (4%)
-不适	13 (4%)	22 (10%)
发热	116 (35%)	82 (36%)
寒战	37 (11%)	27 (12%)
皮下浮肿	35 (11%)	27 (12%)
神经性疼痛	21 (6%)	5 (2%)
胸痛	26 (8%)	16 (7%)
注射部位疼痛和刺激	1 (<1%)	1 (<1%)
注射部位静脉炎	1 (<1%)	-
肝胆红素血症	1 (<1%)	-
高胆红素血症	1 (<1%)	-
肝功能检验异常	3 (<1%)	2 (<1%)
肝炎	2 (<1%)*M34101 -040试验中 ^c	-
免疫系统疾病		
药物性超敏反应	1 (<1%)	1 (<1%)
感染和侵袭		
上呼吸道感染	26 (8%)	41 (18%)
鼻咽炎	45 (14%)	17 (7%)
下呼吸道感染和肺部感染	48 (15%)	29 (13%)
感染性肺炎 ^d	41 (13%)	23 (10%)
带状疱疹 (包括多皮区的或弥散性的)	22 (7%)	26 (11%)
单纯疱疹	25 (8%)	13 (6%)
支气管炎	4 (1%)	6 (3%)
带状疱疹后神经性疼痛	26 (8%)	1 (<1%)

MedDRA系统器官分类 首选术语	试验编号	
	M34100-039 (N=331)	M34100-024/025 (N=228)*
鼻窦炎	14 (4%)	15 (7%)
咽炎	6 (2%)	2 (<1%)
口腔念珠菌病	6 (2%)	3 (1%)
尿道感染	13 (4%)	14 (6%)
导管相关感染	10 (3%)	6 (3%)
败血症和菌血症 ^e	9 (3%)	9 (4%)
胃肠炎	7 (2%)	-
各类损伤、中毒及手术并发症		
导管相关并发症	7 (2%)	8 (4%)
各类检查		
ALT升高	3 (<1%)	10 (4%)
AST升高	5 (2%)	12 (5%)
碱性磷酸酶升高	6 (2%)	8 (4%)
GGT升高	1 (<1%)	4 (2%)
代谢及营养类疾病		
食欲减退和厌食	112 (34%)	99 (43%)
脱水	24 (7%)	42 (18%)
高血糖症	5 (2%)	16 (7%)
低血糖症	7 (2%)	4 (2%)
低钠血症	8 (2%)	18 (8%)
肌肉骨骼和结缔组织疾病		
肢体的痛	50 (15%)	59 (26%)
肌痛	39 (12%)	32 (14%)
关节痛	45 (14%)	60 (26%)
良性、恶性或未明确的肿瘤 (包括囊肿和息肉)		
肿瘤溶解综合征	2 (<1%)*M34101 -040试验中 ^c	-
神经系统疾病		
周围神经病变 ^a	120 (36%)	84 (37%)
感觉异常和感觉迟钝	91 (27%)	53 (23%)
头痛, 不包括眩晕	85 (26%)	63 (28%)
头晕	45 (14%)	48 (21%)
味觉障碍	17 (5%)	29 (13%)
多发神经病	9 (3%)	1 (<1%)
晕厥	8 (2%)	17 (7%)
惊厥	4 (1%)	-
意识丧失	2 (<1%)	-
味觉丧失	2 (<1%)	-
精神疾病障碍		
焦虑	31 (9%)	32 (14%)
肾脏和泌尿系统疾病		
肾损伤和衰竭	21 (6%)	21 (9%)
排尿困难	2 (1%)	3 (1%)
血尿	5 (2%)	4 (2%)
呼吸系统、胸及纵膈疾病		
鼻咽	21 (6%)	23 (10%)
咳嗽	70 (21%)	39 (17%)
呼吸困难	65 (20%)	50 (22%)
活动时呼吸困难	21 (6%)	18 (8%)
胸腔积液	4 (1%)	9 (4%)
鼻漏	4 (1%)	14 (6%)
咯血	3 (<1%)	2 (<1%)
皮肤及皮下组织疾病		
皮疹, 可能是痒痒性, 红斑性, 也可能有白细胞破裂性血管炎表现	61 (18%)	47 (21%)
荨麻疹	7 (2%)	5 (2%)
血管与淋巴管类疾病		
低血压	20 (6%)	27 (12%)
体位性/直立性低血压	14 (4%)	8 (4%)
晕厥	6 (2%)	7 (3%)
脑出血 ^g	1 (<1%)	-
^a 所有228名患者接受硼替佐米的剂量为1.3mg/m ² ^b 包括致死性结果 ^c 一项硼替佐米以1.3mg/m ² 推荐剂量治疗多发性骨髓瘤的研究, 患者曾接受过至少4种疗法或在方案M34101-039中接受高剂量地塞米松后病情恶化 ^d 包括在MedDRA HLT "周围神经病变 (不另分类)" 下面的所有首选术语		

复发的多发性骨髓瘤患者静脉注射给药对比皮下给药的临床试验不良反应总结

在一项II期临床试验中评价硼替佐米皮下给药在推荐剂量1.3mg/m²下的安全性和有效性。这是一项在222名复发的多发性骨髓瘤患者中进行的皮下给药对比静脉注射给药的随机、对照试验。

表7: 在静脉注射给药对比皮下注射给药复发的多发性骨髓瘤的III期临床试验中, $\geq 10\%$ 患者报告的硼替佐米药物不良反应

MedDRA系统器官分类	静脉注射给药 (N=74)		皮下注射给药 (N=147)	
	总计	毒性分级, n (%)	总计	毒性分级, n (%)
官分类				
首选术语	n (%)	3 ≥ 4	n (%)	3 ≥ 4
血液和淋巴系统疾病				
贫血	26 (35)	6 (8)	0	53 (36)
白细胞减少症	16 (22)	4 (5)	1 (1)	29 (20)
中性粒细胞减少症	20 (27)	10 (14)	3 (4)	42 (29)
血小板减少症	27 (36)	8 (11)	6 (8)	52 (35)
胃肠系统疾病				
腹泻	8 (11)	0	0	5 (3)
上腹痛	8 (11)	0	0	3 (2)
便秘	11 (15)	1 (1)	0	21 (14)
腹泻	27 (36)	3 (4)	1 (1)	35 (24)
恶心	14 (19)	0	0	27 (18)
呕吐	12 (16)	0	1 (1)	17 (12)
全身性疾病和给药部位各种反应				
乏力	14 (19)	4 (5)	0	23 (16)
疲乏	15 (20)	3 (4)	0	17 (12)
发热	12 (16)	0	0	28 (19)
感染和侵袭				
带状疱疹	7 (9)	1 (1)	0	16 (11)
代谢及营养类疾病				
食欲下降	7 (9)	0	0	14 (10)
肌肉骨骼和结缔组织疾病				
肢体疼痛	8 (11)	2 (3)	0	8 (5)
神经系统疾病				
头痛	8 (11)	0	0	5 (3)
神经性疼痛	17 (23)	7 (9)	0	35 (24)
外周感觉神经病	36 (49)	10 (14)	1 (1)	51 (35)
精神疾病障碍				
失眠	8 (11)	0	0	18 (12)
呼吸系统、胸和纵膈疾病				
呼吸困难				

MedDRA系统器官分类	硼替佐米合用MP组 (n=340)			MP组 (n=337)		
	总计 n (%)	毒性等级, n (%)	≥4 n (%)	总计 n (%)	毒性等级, n (%)	≥4 n (%)
首选术语		3	≥4		3	≥4
血液及淋巴系统疾病						
血细胞减少症	164 (48)	60 (18)	57 (17)	140 (42)	48 (14)	39 (12)
中性粒细胞减少症	160 (47)	101 (30)	33 (10)	143 (42)	77 (23)	42 (12)
贫血	109 (32)	41 (12)	4 (1)	156 (46)	61 (18)	18 (5)
白细胞减少症	108 (32)	64 (19)	8 (2)	93 (28)	53 (16)	11 (3)
淋巴细胞减少症	78 (23)	46 (14)	17 (5)	51 (15)	26 (8)	7 (2)
胃肠系统疾病						
恶心	134 (39)	10 (3)	0	70 (21)	1 (<1)	0
腹泻	119 (35)	19 (6)	2 (1)	20 (6)	1 (<1)	0
呕吐	87 (26)	13 (4)	0	41 (12)	2 (1)	0
便秘	77 (23)	2 (1)	0	14 (4)	0	0
上腹痛	34 (10)	1 (<1)	0	20 (6)	0	0
神经系统疾病						
周围神经病变	116 (34)	42 (12)	2 (1)	4 (1)	0	0
神经性疼痛	157 (46)	27 (8)	2 (1)	1 (<1)	0	0
感觉异常	42 (12)	6 (2)	0	4 (1)	0	0
全身性疾病和给药部位各种反应						
疲乏	85 (25)	19 (6)	2 (1)	48 (14)	4 (1)	0
乏力	54 (16)	18 (5)	0	23 (7)	3 (1)	0
发热	53 (16)	4 (1)	0	19 (6)	1 (<1)	1 (<1)
感染和侵袭						
带状疱疹	39 (11)	11 (3)	0	9 (3)	4 (1)	0
代谢及营养类疾病						
食欲减退	64 (19)	6 (2)	0	19 (6)	0	0
皮肤及皮下组织类疾病						
皮疹	38 (11)	2 (1)	0	7 (2)	0	0
精神疾病障碍						
失眠	35 (10)	1 (<1)	0	21 (6)	0	0

带状疱疹病毒再激活
医生应考虑对使用硼替佐米的患者给予抗病毒预防性治疗。在参加II期研究的未经治疗的多发性骨髓瘤患者中，与MP治疗组相比，带状疱疹的再激活在硼替佐米合用MP组的患者中更常见（分别为4%和14%）。在硼替佐米合用MP治疗组中，26%的患者接受了抗病毒预防，在未接受预防性抗病毒治疗的患者中带状疱疹发生率为17%，而在接受预防性抗病毒治疗的患者中为3%。

在未经治疗的且适合骨髓移植的多发性骨髓瘤患者接受硼替佐米静脉注射（1.3mg/m²）后，可能与硼替佐米有因果关系的不良反应列于下表。在MMY-3003研究中，410名接受硼替佐米联合多柔比星和地塞米松治疗的患者与411名接受长春新碱、多柔比星和地塞米松治疗的患者进行对比；在IFM2005-01研究中，239名接受硼替佐米联合地塞米松治疗的患者与239名接受长春新碱、多柔比星和地塞米松治疗的患者进行对比；在MMY-3010研究中，130名接受硼替佐米联合沙利度胺和地塞米松治疗的患者与126名接受沙利度胺和地塞米松治疗的患者进行对比。上述三项研究（MMY3003、IFM2005-01和MMY3010）若在移植情况下进行，则下表中列出的不良反应仅限于诱导期。

表12：诱导期发生率≥10%的治疗中出现的药物不良反应的发生率

MedDRA系统器官分类	总计 n (%)	毒性等级, n (%)	≥3 n (%)	总计 n (%)	毒性等级, n (%)	≥3 n (%)
首选术语	715 (92)	2	≥3	679 (88)	2	≥3
出现不良反应的所有受试者						
胃肠系统疾病						
便秘	242 (31)	89 (11)	10 (1)	214 (28)	67 (9)	8 (1)
恶心	215 (28)	71 (9)	22 (3)	206 (27)	77 (10)	9 (1)
腹泻	133 (17)	29 (4)	2 (3)	110 (14)	26 (3)	6 (1)
呕吐	95 (12)	30 (4)	18 (2)	87 (11)	35 (5)	6 (1)
神经系统疾病						
周围神经病变	147 (19)	53 (7)	20 (3)	54 (7)	11 (1)	6 (1)
感觉异常	101 (13)	24 (3)	11 (1)	80 (10)	15 (2)	2 (<1)
周围感觉神经病	101 (13)	41 (5)	19 (2)	55 (7)	13 (2)	1 (<1)
头痛	64 (8)	23 (3)	4 (1)	76 (10)	23 (3)	1 (<1)
全身性疾病和给药部位各种反应						
疲乏	158 (20)	50 (6)	21 (3)	161 (21)	68 (9)	21 (3)
发热	153 (20)	56 (7)	25 (3)	159 (20)	40 (5)	36 (5)
乏力	110 (14)	33 (4)	16 (2)	91 (12)	33 (4)	10 (1)
血液及淋巴系统疾病						
血细胞减少症	239 (31)	54 (7)	63 (8)	171 (22)	27 (3)	27 (3)
贫血	211 (27)	95 (12)	55 (7)	222 (29)	108 (14)	77 (10)
白细胞减少症	196 (25)	51 (7)	109 (14)	206 (27)	53 (7)	120 (15)
感染和侵袭						
带状疱疹	86 (11)	50 (6)	24 (3)	18 (2)	9 (1)	5 (1)
代谢及营养类疾病						
高血糖症	122 (16)	4 (6)	26 (3)	138 (18)	46 (6)	31 (4)
低钠血症	100 (13)	2 (<1)	29 (4)	82 (11)	6 (1)	12 (2)
精神疾病障碍						
失眠	96 (12)	32 (4)	6 (1)	82 (11)	30 (4)	6 (1)

注：以每组受试者人数作为分母计算每组的百分率。
注：出现至少一种不良反应的受试者人数计算的发生率，而非事件数。
不良事件按照MedDRA第13.1版本进行报告。

中国患者的不良反应

此项针对未经治疗的多发性骨髓瘤患者的研究入选了41例中国患者，其中20例被随机分入硼替佐米联合MP治疗组，21例被随机分入MP治疗组。下表列出了中国患者在治疗中出现的药物相关不良事件。

表13：中国患者在治疗中出现的与药物相关的不利事件

MedDRA系统器官分类	MP组		硼替佐米合用MP组	
	中国患者 n=21	总体 n=337	中国患者 n=20	总体 n=340
治疗时出现不良事件的受试者总数n(%)	21 (100)	326 (97)	20 (100)	338 (99)
血液及淋巴系统疾病	18 (86)	259 (77)	20 (100)	279 (82)
心脏器官疾病	3 (14)	48 (14)	3 (15)	59 (17)
各种先天性、家族性遗传性疾病	0	0	0	1 (<1)
耳及迷路器官疾病	0	18 (5)	0	38 (11)
内分泌系统疾病	0	2 (1)	1 (5)	10 (3)
眼器官疾病	0	28 (8)	1 (5)	73 (21)
胃肠系统疾病	9 (43)	185 (55)	18 (90)	262 (77)
全身性疾病及给药部位各种反应	8 (38)	199 (59)	16 (80)	239 (70)
肝胆系统疾病	2 (10)	27 (8)	5 (25)	31 (9)
免疫系统疾病	1 (5)	6 (2)	0	5 (1)
感染及侵袭类疾病	10 (48)	182 (54)	13 (65)	234 (69)
各类损伤、中毒及手术并发症	6 (29)	40 (12)	0	40 (12)
各类检查	2 (10)	21 (6)	1 (5)	32 (9)
代谢及营养类疾病	2 (10)	124 (37)	10 (50)	159 (47)
各种肌肉骨骼和结缔组织疾病	5 (24)	151 (45)	7 (35)	172 (51)
良性、恶性及性质不明的肿瘤 (包括囊状和息肉状)	0	4 (1)	0	7 (2)
各类神经系统疾病	4 (19)	122 (36)	13 (65)	253 (74)
精神类病	4 (19)	76 (23)	0	112 (33)
肾脏及泌尿系统疾病	4 (19)	62 (18)	2 (10)	54 (16)
生殖系统及乳腺疾病	1 (5)	15 (4)	1 (5)	21 (6)
呼吸系统、胸及纵隔疾病	5 (24)	123 (36)	8 (40)	133 (39)
皮肤及皮下组织类疾病	1 (5)	80 (24)	8 (40)	140 (41)
各种手术及医疗操作	0	3 (1)	0	7 (2)
血管与淋巴管类疾病	1 (5)	69 (20)	6 (30)	112 (33)

复发的套细胞淋巴瘤患者的临床试验不良反应总结
在一项I期临床研究中(M34103-053)评价了155例复发的套细胞淋巴瘤患者接受硼替佐米1.3mg/m²的安全性。硼替佐米在套细胞淋巴瘤患者中的总体安全性与在多发骨髓瘤患者中观察到的相似。在上述两类患者群中明显的区别为：多发性骨髓瘤患者报告出现的心血管减少症、中性粒细胞减少症、贫血、恶心、呕吐和发热高于套细胞淋巴瘤患者，而套细胞淋巴瘤患者报告出现的周围神经病变、皮疹和瘙痒高于多发性骨髓瘤患者。

未经治疗的套细胞淋巴瘤患者的临床试验总结

表14描述了一项前瞻性随机研究的安全性数据，该研究中240例未经治疗的套细胞淋巴瘤患者接受硼替佐米静脉注射（1.3mg/m²）与利妥昔单抗（375mg/m²）、环磷酰胺（750mg/m²）、多柔比星（50mg/m²）和泼尼松（100mg/m²）（VcR-CAP）联合治疗。

两组中≥3级出血事件的发生率相似（VcR-CAP组4例，R-CHOP组3例）。VcR-CAP组的所有≥3级出血事件均消退且无后遗症。

VcR-CAP组的所有≥3级患者报告了感染，R-CHOP组中有23%患者报告了感染。VcR-CAP组报告了呼吸道和肺部感染事件，主要的首选术语为感染性肺炎（VcR-CAP组为8%，R-CHOP组为5%）。

VcR-CAP组和R-CHOP组带状疱疹再激活的发生率分别为4.6%和0.8%。研究方案修订本中规定必须使用预防性抗病毒治疗。

表14：比较VcR-CAP和R-CHOP的套细胞淋巴瘤研究（研究LYM-3002，N=482）中最常报告（≥5%）的3级和≥4级不良反应

系统器官分类	VcR-CAP n=240			R-CHOP n=242		
	总计 n (%)	3级事件 n (%)	≥4级事件 n (%)	总计 n (%)	3级事件 n (%)	≥4级事件 n (%)
首选术语						
血液及淋巴系统疾病						
中性粒细胞减少症	209 (87)	32 (13)	168 (70)	172 (71)	31 (13)	125 (52)
白细胞减少症	116 (48)	34 (14)	69 (29)	87 (36)	29 (12)	27 (11)
贫血	106 (44)	27 (11)	42 (17)	71 (29)	23 (10)	4 (2)
血小板减少症	172 (72)	59 (25)	76 (32)	42 (17)	9 (4)	3 (1)
发热性中性粒细胞减少症	41 (17)	24 (10)	12 (5)	33 (14)	17 (7)	15 (6)
淋巴瘤减少症	68 (28)	25 (10)	36 (15)	28 (12)	15 (6)	2 (1)
各类神经系统疾病						
外周感觉神经病	53 (22)	11 (5)	1 (<1)	45 (19)	6 (3)	0
周围神经病变	18 (8)	4 (2)	0	18 (7)	2 (1)	0
感觉减退	14 (6)	3 (1)	0	13 (5)	0	0
感觉异常	14 (6)	2 (1)	0	11 (5)	0	0
神经痛	25 (10)	9 (4)	0	1 (<1)	0	0
全身性疾病及给药部位各种反应						
疲乏	43 (18)	11 (5)	1 (<1)	38 (16)	5 (2)	0
发热	48 (20)	7 (3)	0	23 (10)	5 (2)	0
乏力	29 (12)	4 (2)	1 (<1)	18 (7)	1 (<1)	0
外周水肿	16 (7)	1 (<1)	0	13 (5)	0	0
胃肠系统疾病						
恶心	54 (23)	1 (<1)	0	28 (12)	0	0
便秘	42 (18)	1 (<1)	0	22 (9)	2 (1)	0
口腔黏膜炎	20 (8)	2 (1)	0	19 (8)	0	1 (<1)
腹泻	59 (25)	11 (5)	0	11 (5)	3 (1)	1 (<1)
呕吐	24 (10)	1 (<1)	0	8 (3)	0	0
腹胀	13 (5)	0	0	4 (2)	0	0
感染及侵袭类疾病						
感染性肺炎	13 (5)	8 (3)	5 (2)	11 (5)	5 (2)	3 (1)
皮肤及皮下组织类疾病						
皮疹	31 (13)	1 (<1)	1 (<1)	33 (14)	4 (2)	0
代谢及营养类疾病						
高血糖症	10 (4)	1 (<1)	0	17 (7)	10 (4)	0
食欲下降	36 (15)	2 (1)	0	15 (6)	1 (<1)	0
低钾血症	11 (5)	3 (1)	1 (<1)	6 (2)	1 (<1)	0
血管与淋巴管类疾病						
高血压	15 (6)	1 (<1)	0	3 (1)	0	0
精神类病						
失眠	15 (6)	1 (<1)	0	8 (3)	0	0

注：R-CHOP=利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松；VcR-CAP=万那、利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星和泼尼松。

上市后经验

以上临床试验中未报告的，但有临床重要性的药物不良反应列于表15。

以下不良反应的发生率是基于硼替佐米上市后的全球用药经验。不良反应根据发生率分为：十分常见（≥1/10）；常见（≥1/100，且<1/10）；偶见（≥1/1000，且<1/100）；罕见（≥1/10000，且<1/1000）；十分罕见（<1/10000，不包括个别病例）。

如以下自发报告的不良事件数据并不能精确评价在临床试验和流行病学研究得出的发生率。并不代表临床试验或流行病学研究中所显示的真实发生率。

表15：上市后不良反应报告

血液及淋巴系统疾病	罕见	弥漫性血管内凝血	
罕见	血栓性微血管病		
十分罕见	血性微血管病		
心脏器官疾病	罕见	完全性房室传导阻滞、心包填塞	
罕见	耳及迷路器官疾病	罕见	双侧耳聋
罕见	眼器官疾病	罕见	眼部疱疹、视神经病变、失明
罕见	胃肠系统疾病	罕见	睑腺囊肿/睑缘炎
罕见	缺血性结肠炎、急性胰腺炎	罕见	肠梗阻
罕见	肠梗阻	罕见	疱疹性脑膜炎、脑脊液培养
十分罕见	进行性多灶性白质脑病*	罕见	急性发热性中性粒细胞增多性皮疹病 (Sweet's syndrome)
免疫系统疾病	罕见	免疫性水肿	
罕见	血管性水肿	十分罕见	速发过敏反应
神经系统疾病	罕见	脑病、自主神经病变、可逆性后部脑病综合征	
呼吸系统、胸及纵隔疾病	罕见	急性弥漫性浸润性肺部疾病、肺性高血压	
罕见	急性弥漫性浸润性肺部疾病、肺性高血压	罕见	急性弥散性肺病/肺水肿
皮肤及皮下组织类疾病	十分罕见	史蒂文斯-约翰逊综合征和中毒性表皮坏死溶解	
罕见	急性发热性中性粒细胞增多性皮疹病 (Sweet's syndrome)	罕见	急性间质性肺炎
*极罕见病例，报告患者在接受硼替佐米治疗期间，感染John Cunningham (JC) 病毒，导致进行性多灶性白质病和死亡，其因果关系尚不明确。			

【禁忌】
对硼替佐米、硼或者甘露醇过敏的患者禁用。

【注意事项】
应在有抗肿瘤药物使用经验的医生监督下使用，且应在使用硼替佐米的过程中频繁地监测全血细胞计数（CBC）。硼替佐米为抗肿瘤药物，配制时应小心，戴手套操作以防皮肤接触。

硼替佐米有因不慎的鞘内注射而导致死亡的病例报告。因此，硼替佐米仅用于静脉注射，严禁鞘内注射。

总体上，硼替佐米单药治疗的安全性特点与联合美法仑和泼尼松的治疗方案观察到的相似。

·周围神经病变
使用硼替佐米治疗可能会导致周围神经病变（PN），主要影响感觉神经，但是也有伴或不伴外周感觉神经损害的重度运动神经病的报告。

曾出现周围神经病变症状（脚或者手麻木、疼痛或灼烧感）或周围神经病变体征的患者在使用硼替佐米治疗期间神经病变的症状（包括≥3级）可能加重。建议监测此类患者神经病变的症状，如灼烧感、感觉减退、感觉异常、感觉不适、神经性疼痛或乏力。在一项对比硼替佐米静脉注射与皮下注射的II期试验中，皮下给药组2级及以上的周围神经病变事件的发生率为24%，静脉给药组为41%（p=0.0124）。皮下给药组3级以上的周围神经病变的发生率为6%，而静脉组为16%（p=0.0264）（表8）。因此在静脉注射与皮下给药组治疗反应率相当的基础上，从皮下给药开始治疗可使已有周围神经病变或周围神经病变高危患者获益。

如果患者出现新的周围神经病变或其症状加重，可能需调整硼替佐米的剂量、治疗方案或调整为皮下给药途径。在一项硼替佐米对地塞米松单药治疗多发性骨髓瘤的III期试验中，随着剂量的调整，有51%的2级及2级以上的周围神经病变患者报告周围神经病变有改善或消失。在一项多发性骨髓瘤的II期试验中，因2级神经病变而退出或有3级及以上周围神经病变的患者中有73%报告周围神经病变改善或消失。在套细胞淋巴瘤中尚未对周围神经病变的长期转归进行过研究。

·低血压
在单药治疗多发性骨髓瘤的II期和I期试验中，低血压（直立性或体位性及未特殊说明的低血压）的发生率为11%至12%。此现象在整个治疗过程中均能观察到。对于有晕厥的病史、正在服用可能导致低血压的药物或者脱水患者，建议慎用硼替佐米。可以通过调整高血压药物、补液或使用盐皮质激素和/或拟交感神经药物治疗直立性或体位性低血压。

·心脏疾病
有发生急性充血性心力衰竭或恶化、和/或发生左心室射血分数降低的报告，其中包括左心室射血分数降低风险评估系数最低患者的报告。应在存在此危险的患者或有充血性心力衰竭者进行密切监测。一项单药治疗多发性骨髓瘤的III期试验中，硼替佐米联合突发心脏衰竭的发生率为15%，地塞米松联合为13%。

两组心律失常（急性心律失常、心力衰竭、充血性心力衰竭、心源性猝死、肺水肿）的发生率相似，分别为5%和4%。有发生QT间期延长的个别案例，但并未确立因果关系。

·肝脏的不良事件
对于那些同时使用其它药物和不良事件有严重基础疾病的患者有罕见的急性肝肾功能衰竭的报告。其它肝脏的不良事件包括肝酶升高、高胆红素血症和肝炎。停止使用硼替佐米，上述改变可能是可逆的。对这些患者再次给药的信息有限。