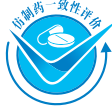


核准日期：2018年07月12日  
修改日期：2020年07月09日  
修改日期：2021年01月22日



# 注射用硼替佐米说明书

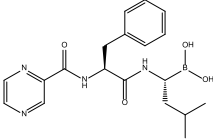
请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

## 【药品名称】

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

## 【成份】

活性成份：硼替佐米  
化学名称：[(1R)-3-氨基-1-[(2S)-1-氧-3-苯基-2-[(吡嗪-5-基)氨基]丙基]氨基]丁基]酰胺  
化学结构式：



分子式：C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>BN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>  
分子量：384.24  
辅料：甘露醇、氮气

## 【性状】

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。

## 【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、22、25、29和32天）。在第5~9疗程内，每周给予本品1次（第1、8、22和29天）。两次给药至少间隔72小时。

## 【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、22、25、29和32天）。在第5~9疗程内，每周给予本品1次（第1、8、22和29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	休息期
本品 (1.3mg/m <sup>2</sup> )	第1天	第2天	第3天	第4天	第8天	休息期
美法仑(9mg/m <sup>2</sup> ) 泼尼松(60mg/m <sup>2</sup> )	第1天	第2天	第3天	第4天	第8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	休息期
本品 (1.3mg/m <sup>2</sup> )	第1天	第2天	第3天	第4天	第8天	休息期
美法仑(9mg/m <sup>2</sup> ) 泼尼松(60mg/m <sup>2</sup> )	第1天	第2天	第3天	第4天	第8天	休息期

本品与美法仑、泼尼松联合治疗的剂量调整  
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≥70×10<sup>9</sup>/L，ANC应≥1.0×10<sup>9</sup>/L  
• 非血液学毒性应降至1级或基线水平

毒性	剂量调整或延迟给药
<b>疗程内的血液学毒性：</b> • 如果在前一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≤30×10 <sup>9</sup> /L或ANC≤0.75×10 <sup>9</sup> /L • 如果在同一疗程内数次停用了本品（每周2次给药期间停药≥3次，或者每周1次给药治疗期间停药≥2次）	考虑在后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 <sup>2</sup> 降至1mg/m <sup>2</sup> ，或者从1mg/m <sup>2</sup> 降至0.7mg/m <sup>2</sup> ）。
3级及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 <sup>2</sup> 降至1mg/m <sup>2</sup> ，或从1mg/m <sup>2</sup> 降至0.7mg/m <sup>2</sup> ）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/m<sup>2</sup>，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/m<sup>2</sup>降低到1.0mg/m<sup>2</sup>；1.0mg/m<sup>2</sup>降低到0.7mg/m<sup>2</sup>）。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，建议按下表推荐的调整剂量进行治疗，主治医师应根据患者实际病情选择合适的剂量调整方案。有因严重自主神经病变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。

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），不伴有疼痛或者功能丧失	不改变
1级伴有疼痛或者2级（中度症状；工具性日常活动（ADL）受限）**	剂量降至1.0mg/m <sup>2</sup> 或将本品的治疗方案改为1.3mg/m <sup>2</sup> 每周1次
2级伴有疼痛或者3级（重度症状；自理性日常活动（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 <sup>2</sup> ，每周注射1次。
4级（导致危及生命；出现需要紧急干预的指征）	停止本品的治疗。

\* 根据NCI常见毒性标准 CTCAE v 4.0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用药的推荐剂量  
本品剂量参见单药治疗部分。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/m<sup>2</sup>、环磷酰胺750mg/m<sup>2</sup>、多柔比星50mg/m<sup>2</sup>。在每个疗程的第1、2、3、4和5天口服泼尼松100mg/m<sup>2</sup>。  
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天前（第一疗程除外）：  
• 血小板计数应≥100×10<sup>9</sup>/L且中性粒细胞绝对计数（ANC）应≥1.5×10<sup>9</sup>/L  
• 血红蛋白应≥8g/dL（≥4.96 mmol/L）  
• 非血液学毒性应已恢复到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。

毒性	剂量调整或延迟给药
<b>血液学毒性</b> • ≥3级中性粒细胞减少症伴有发热，4级中性粒细胞减少症持续超过7天，血小板计数<10×10 <sup>9</sup> /L • 如果给予本品当日（除第1天外）的血小板计数<25×10 <sup>9</sup> /L或ANC<0.75×10 <sup>9</sup> /L	应暂停本品治疗，最多停药2周，直至患者的ANC≥0.75×10 <sup>9</sup> /L且血小板计数≥25×10 <sup>9</sup> /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≥0.75×10 <sup>9</sup> /L且血小板计数≥25×10 <sup>9</sup> /L，本品的剂量应降低一个剂量水平（从1.3mg/m <sup>2</sup> 降至1mg/m <sup>2</sup> ，或者从1mg/m <sup>2</sup> 降至0.7mg/m <sup>2</sup> ） 应暂停本品治疗。
≥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 <sup>2</sup> 降低至1mg/m <sup>2</sup> 或从1mg/m <sup>2</sup> 降低至0.7mg/m <sup>2</sup> ）。 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/或调整本品给药。

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。  
**肝功能障碍的患者**  
轻度肝功能障碍患者不需要调整起始剂量并按推荐剂量治疗。中重度肝功能障碍患者使用本品的起始剂量应降为0.7mg/m<sup>2</sup>，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/m<sup>2</sup>或进一步降至0.5mg/m<sup>2</sup>。  
**表5：肝功能障碍患者的推荐起始剂量调整表**

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

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秒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/m<sup>2</sup>下的疗效和安全性，包括一项随机的地塞米松对照III期试验（M34101-039），治疗669例经1~3线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种治疗且近期发现病情进展的患者（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/m<sup>2</sup>或1.3mg/m<sup>2</sup>治疗（M34100-024）。这些患者曾在一线治疗过程中或过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

MedRA系统器官分类 首选术语	试验编号	
	M34100-039 (N=331)	M34100-024/025 (N=228) <sup>a</sup>
<b>血液和淋巴系统疾病</b>		
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%)
<b>心脏器质性疾病</b>		
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%)
心源性休克 <sup>b</sup>	1 (<1%)	-
新出现的左心室射血分数下降	1 (<1%)	-
心房扑动	1 (<1%)	-
心动过缓	3 (<1%)	1 (<1%)
<b>耳及迷路疾病</b>		
听觉受损	1 (<1%)	1 (<1%)
<b>眼器质性疾病</b>		
视力模糊	9 (3%)	25 (11%)
视物感和刺激感	14 (4%)	7 (3%)
<b>胃肠系统疾病</b>		
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，口咽疼痛除外	80 (24%)	48 (21%)
消化不良	32 (10%)	30 (13%)
咽喉疼痛	25 (8%)	19 (8%)
胃食管反流	10 (3%)	1 (<1%)
呃气	2 (<1%)	4 (2%)
腹胀	14 (4%)	13 (6%)
口腔溃疡和口腔溃疡	24 (7%)	10 (4%)
鼻咽炎	4 (1%)	5 (2%)
胃肠道出血(上下消化道) <sup>c</sup>	7 (2%)	3 (1%)
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%)	-
口腔黏膜瘀血	3 (<1%)	-
麻痹性肠梗阻	1 (<1%)	2 (<1%)
<b>全身性疾病和给药部位各种反应</b>		
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%)
下肢浮肿	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%)	1 (<1%)
<b>肝胆系统疾病</b>		
高胆红素血症	1 (<1%)	-
肝功能检验异常	3 (<1%)	2 (<1%)
肝炎	2 (<1%) <sup>b</sup> 在M34101-040试验中 <sup>a</sup>	-
<b>免疫系统疾病</b>		
药物性过敏反应	1 (<1%)	1 (<1%)
<b>感染和侵袭</b>		
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 <sup>d</sup>	21 (6%)	23 (10%)
带状疱疹（包括多皮区的或弥散性的）	42 (13%)	26 (11%)
单纯疱疹	25 (8%)	13 (6%)
支气管炎	26 (8%)	6 (3%)
带状疱疹后神经性疼痛	4 (1%)	1 (<1%)
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 <sup>e</sup>	9 (3%)	9 (4%)
胃肠炎	7 (2%)	-
<b>各类损伤、中毒及手术并发症</b>		
食管相关并发症	7 (2%)	8 (4%)
<b>各类检查</b>		
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%)
<b>代谢及营养类疾病</b>		
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%)
低钙血症	8 (2%)	18 (8%)
<b>肌肉骨骼和结缔组织疾病</b>		
肢体痛	50 (15%)	59 (26%)
肌痛	39 (12%)	32 (14%)
关节痛	45 (14%)	60 (26%)
<b>良性、恶性和未明确的肿瘤(包括囊肿和肉肉)</b>		
肿瘤溶解综合征	2 (<1%) <sup>b</sup> 在M34101-040试验中 <sup>a</sup>	-
<b>神经系统疾病</b>		
周围神经病变 <sup>a</sup>	120 (36%)	84 (37%)
感觉异常和感觉迟钝	91 (27%)	53 (23%)
头晕，不包括眩晕	45 (14%)	48 (21%)
头痛	85 (26%)	63 (28%)
味觉障碍	17 (5%)	29 (13%)
多发性神经病	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%)	-
<b>精神障碍</b>		
焦虑	31 (9%)	32 (14%)
<b>肾脏和泌尿系统疾病</b>		
肾损伤和衰竭	21 (6%)	21 (9%)
排尿困难	2 (1%)	3 (1%)
血尿	5 (2%)	4 (2%)
<b>呼吸系统、胸及纵膈疾病</b>		
咳嗽	21 (6%)	23 (10%)
支气管炎	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%)
<b>皮肤及皮下组织疾病</b>		
皮疹，可能是痒疹性，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%)
<b>血管及淋巴管类疾病</b>		
低血压	20 (6%)	27 (12%)
体位性/直立性低血压	14 (4%)	8 (4%)
瘀点	6 (2%)	7 (3%)
脑出血 <sup>f</sup>	1 (<1%)	-

<sup>a</sup> 所有228名患者接受硼替佐米的剂量为1.3mg/m<sup>2</sup>  
<sup>b</sup> 包括致死性结果  
<sup>c</sup> 一项硼替佐米以1.3mg/m<sup>2</sup>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  
<sup>d</sup> 包括在MedRA HLT“周围神经病变（不分分类）”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  
在了一项III期临床试验中评价硼替佐米皮下给药在推荐剂量1.3mg/m<sup>2</sup>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治疗复发的多发性骨髓瘤的III期临床试验中，≥10%患者报告的硼替佐米药物不良反应

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



	联合治疗					
	硼替佐米单药		硼替佐米 + 聚乙二醇-干扰素α <sub>2b</sub> 脂质体		硼替佐米 + 地塞米松	
	合计 n (%)	级别 ≥3 n (%)	合计 n (%)	级别 ≥3 n (%)	合计 n (%)	级别 ≥3 n (%)
肢体疼痛	48 (15)	8 (3)	34 (11)	1 (<1)	16 (10)	2 (1)
关节痛	27 (8)	5 (2)	34 (11)	1 (<1)	14 (9)	1 (1)
<b>呼吸道、胸部及纵膈疾病</b>						
咳嗽	38 (12)	0	58 (18)	0	26 (16)	1 (1)
呼吸困难	28 (9)	10 (3)	34 (11)	3 (1)	13 (8)	3 (2)
<b>代谢及营养类疾病</b>						
食欲减退	50 (16)	1 (<1)	83 (26)	8 (3)	9 (6)	0
<b>皮肤和皮下组织疾病</b>						
皮疹	29 (9)	3 (1)	48 (15)	2 (1)	8 (5)	0
<b>各类检查</b>						
体重降低	12 (4)	0	37 (12)	0	3 (2)	0
<b>精神疾病</b>						
失眠	43 (14)	2 (1)	35 (11)	0	18 (11)	1 (1)

\*包括以下首选术语：周围神经病变、外周感觉神经痛、外周运动神经元病、周围感觉运动神经病、多发神经病。

注：百分比以各组受试者数目为分母进行计算。

不良事件按照MedDRA第14.1版本进行报告。

研究MMY-2045中，对于仅报告了严重级别的不良事件，其严重级别按照NCI CTCAE毒性级别进行重新映射。

未经治疗的弥漫性骨髓瘤患者的临床试验不良反应总结
下列表列于一项前瞻性III期研究中。未经治疗的1340例多发性骨髓瘤患者，硼替佐米静脉注射（1.3 mg/m<sup>2</sup>）合用MP联合疗法[美法仑（9mg/m<sup>2</sup>）和泼尼松（60mgm/m<sup>2</sup>）]的安全性数据。

**表11：在硼替佐米合用MP联合疗法的试验中，≥10%的患者报告的治疗中出现的与药物相关的不良事件**

	硼替佐米合用MP 组 (n=340)			MP 组 (n=337)		
MedDRA系统器官分类	总计 n (%)	毒性等级，n (%)	≥4	总计 n (%)	毒性等级，n (%)	≥4
首选术语	3			3		
<b>血液和淋巴系统疾病</b>						
血小板减少症	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)
<b>胃肠系统疾病</b>						
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
<b>神经系统疾病</b>						
周围神经病变	156 (46)	42 (12)	2 (1)	4 (1)	0	0
神经性疼痛	117 (34)	27 (8)	2 (1)	1 (<1)	0	0
感觉异常	42 (12)	6 (2)	0	4 (1)	0	0
<b>全身性疾病和给药部位各种反应</b>						
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)
<b>感染和侵袭</b>						
带状疱疹	39 (11)	11 (3)	0	9 (3)	4 (1)	0
<b>代谢及营养类疾病</b>						
食欲减退	64 (19)	6 (2)	0	19 (6)	0	0
<b>皮肤及皮下组织类疾病</b>						
皮疹	38 (11)	2 (1)	0	7 (2)	0	0
<b>精神疾病障碍</b>						
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/m<sup>2</sup>）后，可能与硼替佐米有因果关联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，则下表中所列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**

	合用硼替佐米 (N=779)			不合用硼替佐米 (N=776)		
MedDRA 系统器官分类	总计 n (%)	毒性等级，n (%)	≥3	总计 n (%)	毒性等级，n (%)	≥3
首选术语	2			2		
出现不良反应的所有受试者	715 (92)			679 (88)		
<b>胃肠系统疾病</b>						
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)	23 (3)	110 (14)	26 (3)	6 (1)
呕吐	95 (12)	30 (4)	18 (2)	87 (11)	35 (5)	6 (1)
<b>神经系统疾病</b>						
周围神经病变	147 (19)	53 (7)	20 (3)	54 (7)	11 (1)	4 (1)
感觉异常	101 (13)	24 (3)	11 (1)	80 (10)	15 (2)	2 (<1)
外周感觉神经痛	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)
<b>全身性疾病和给药部位各种反应</b>						
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)
<b>血液和淋巴系统疾病</b>						
血小板减少症	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)
<b>感染和侵袭</b>						
带状疱疹	86 (11)	50 (6)	24 (3)	18 (2)	9 (1)	5 (1)
<b>代谢及营养类疾病</b>						
高血糖症	122 (16)	46 (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)
<b>精神疾病障碍</b>						
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百分率。以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1.3.1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例被随机入硼替佐米联合MP治疗组，21例被随机入MP治疗组。下表列出在中国患者治疗中出现的药物相关不良事件。

	MP组		硼替佐米合用MP组	
MedDRA系统器官分类	中国患者 n=21	总体 n=337	中国患者 n=20	总体 n=340
<b>治疗中出现不良事件的患者受试者总数n(%)</b>	21 (100)	326 (97)	20 (100)	338 (99)
<b>血液及淋巴系统疾病</b>	18 (86)	259 (77)	20 (100)	279 (82)
心脏病器官疾病	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)
耳及迷路类疾病	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	0	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	6 (29)	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)
精神类疾病	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、胸及纵膈疾病	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
在一项前期临床研究中(M34103-053)评价了155例复发的套细胞淋巴瘤患者接受硼替佐米的推荐剂量1.3mg/m<sup>2</sup>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性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血小板减少症、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描述了是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/m<sup>2</sup>）与利妥昔单抗（375mg/m<sup>2</sup>）、环磷酰胺（750mg/m<sup>2</sup>）、多柔比星（50mg/m<sup>2</sup>）和泼尼松（100mg/m<sup>2</sup>）（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组中有31名患者报告了感染，R-CHOP组中有23名患者报告了感染。两组均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%。研究方案修订版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**

	VcR-CAP n=240			R-CHOP n=242		
系统器官分类	总计 n (%)	3级毒性 n (%)	≥4级毒性 n (%)	总计 n (%)	3级毒性 n (%)	≥4级毒性 n (%)
<b>血液及淋巴系统疾病</b>						
中性粒细胞减少症	209 (87)	32 (13)	168 (70)	172 (71)	31 (13)	125 (52)
血小板减少症	116 (48)	34 (14)	69 (29)	87 (36)	39 (16)	27 (11)
贫血	106 (44)	27 (11)	4 (2)	71 (29)	23 (10)	4 (2)
血小板减少症	172 (72)	59 (25)	76 (32)	42 (17)	9 (4)	3 (1)

	VcR-CAP n=240			R-CHOP n=242		
系统器官分类	总计 n (%)	3级毒性 n (%)	≥4级毒性 n (%)	总计 n (%)	3级毒性 n (%)	≥4级毒性 n (%)
首选术语	4			4		
发热性中性粒细胞减少症	41 (17)	24 (10)	12 (5)	33 (14)	17 (7)	15 (6)
淋巴细胞减少症	68 (28)	25 (10)	36 (15)	28 (12)	15 (6)	2 (1)
<b>各类神经系统疾病</b>						
外周感觉神经痛	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
感觉混乱	14 (6)	2 (1)	0	11 (5)	0	0
神经痛	25 (10)	9 (4)	0	1 (<1)	0	0
<b>全身性疾病及给药部位各种反应</b>						
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
<b>胃肠系统疾病</b>						
恶心	54 (23)	1 (<1)	0	28 (12)	0	0
便秘	42 (18)	1 (<1)	0	22 (9)	2 (1)	0
口腔溃疡	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
<b>感染及侵袭类疾病</b>						
感染性肺炎	20 (8)	8 (3)	5 (2)	11 (5)	5 (2)	3 (1)
<b>皮肤及皮下组织类疾病</b>						
脱发	31 (13)	1 (<1)	1 (<1)	33 (14)	4 (2)	0
<b>代谢及营养类疾病</b>						
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
<b>血管与淋巴管类疾病</b>						
高血压	15 (6)	1 (<1)	0	3 (1)	0	0
<b>精神类疾病</b>						
失眠	16 (7)	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=硼替佐米、利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星和泼尼松。

上市后经验
以下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。不良反应根据发生频率分为：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）。

如下自发报告的不良反应数据并不能确证评价在临床试验和流行病学研究中得出的发生率。并不代表临床试验或流行病学研究中所示的真实发生率。

<b>血液及淋巴系统疾病</b>	
罕见	弥漫性血管内凝血
十分罕见	血栓性微血管病
心脏病器官疾病	完全性房室传导阻滞、心包填塞
罕见	
<b>耳及迷路类疾病</b>	
罕见	双侧耳聋
<b>眼器官疾病</b>	
罕见	眼部疱疹、视神经病变、失明
罕见	睑板腺囊肿/睑缘炎
<b>胃肠系统疾病</b>	
罕见	缺血性结肠炎、急性胰腺炎
偶见	肠梗阻
<b>感染及侵袭</b>	
罕见	疱疹性脑膜炎炎、腺病毒性休克
十分罕见	进行性多灶性脑白质病*
<b>免疫系统疾病</b>	
罕见	血管性水肿
十分罕见	速发过敏反应
<b>神经系统疾病</b>	
罕见	脑病、自主神经病变、可逆性后部脑病综合征
<b>呼吸系统、胸及纵膈疾病</b>	
罕见	急性弥漫性间质性肺病疾病、肺性高血压
<b>皮肤及皮下组织类疾病</b>	