昕泰®

核准日期：2017 年 11 月 21 日
修改日期：2018 年 03 月 09 日
2018 年 06 月 28 日
2020 年 11 月 05 日

注射用硼替佐米说明书

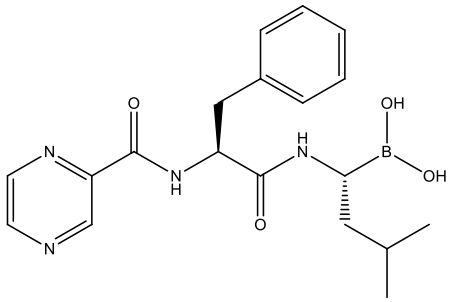
请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【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：Zhusheyong Pengtizuomi

【成份】

本品主要成份为硼替佐米。
化学名称：[(1R)-3-甲基-1-[[(2S)-1-氧-3-苯基-2-[(吡嗪羧基)氨基]丙基]氨基]丁基]硼酸。
化学结构式：



分子式：$C_{19}H_{25}BN_4O_4$
分子量：384.24
辅料：甘露醇、氮气。

【性状】

本品为白色或类白色粉末或块状固体。

【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一种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、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

每周给予本品2次 （第1~4个疗程）											
周	**1**				**2**		**3**	**4**		**5**		**6**
本品 ($1.3mg/m^2$)	第1天	--	--	第4天	第8天	第11天	休息期	第22天	第25天	第29天	第32天	休息期
美法仑 ($9mg/m^2$) 泼尼松 ($60mg/m^2$)	第1天	第2天	第3天	第4天	--	--	休息期	--	--	--	--	休息期
每周给予本品一次 （第5~9个疗程）											
周	**1**				**2**		**3**	**4**		**5**		**6**
本品 ($1.3mg/m^2$)	第1天	--	--	--	第8天		休息期	第22天		第29天		休息期
美法仑 ($9mg/m^2$) 泼尼松 ($60mg/m^2$)	第1天	第2天	第3天	第4天	--		休息期	--		--		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≥70×10^9/L ，ANC 应≥1.0×10^9/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： • 如果在前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≤30×10^9/L或ANC≤0.75×10^9/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^{2}降至1mg/m^2，或者从1mg/m^{2}降至0.7mg/m^2）。
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^{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 1.3 mg/m^2，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：1.3 mg/m^2 降低到 1.0 mg/m^2；1.0 mg/m^2 降低到 0.7 mg/m^2）。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，主治医生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。

表3：当发生与本品治疗有关的神经性疼痛或者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 1.0 mg/m^2 或将本品的治疗方案改为 1.3 mg/m^2 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 0.7 mg/m^2 ，每周注射 1 次。

4 级（导致危及生命；出现需紧急干预的指征）	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 375 mg/m^2、环磷酰胺 750 mg/m^2、多柔比星 50 mg/m^2。在每个疗程的第 1、2、3、4 和 5 天口服泼尼松 100 mg/m^2。

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≥100×10^9/L 且中性粒细胞绝对计数（ANC）应≥1.5×10^9/L
- 血红蛋白应≥8 g/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。

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＜10×10^9/L • 如果给予本品当日（除第 1 天外）的血小板计数＜25×10^9/L 或者 ANC＜0.75×10^9/L	应暂停本品治疗，最多停药 2 周，直至患者的 ANC≥0.75×10^9/L 且血小板计数≥25×10^9/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≥0.75×10^9/L 且血小板计数≥25×10^9/L，本品的剂量应降低一个剂量水平（从 1.3 mg/m^2 降至 1 mg/m^2，或者从 1 mg/m^2 降至 0.7 mg/m^2） 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 1.3 mg/m^2 将降低至 1 mg/m^2，或从 1 mg/m^2 降低至 0.7 mg/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 所述暂停和/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。

肝功能损伤患者

轻度肝功能损伤患者不需要调整起始剂量并应按推荐剂量治疗。中重度肝功能损伤患者使用本品的起始剂量应降为 0.7 mg/m^2，根据患者第一个周期的耐受性，随后的治疗剂量增加至 1.0 mg/m^2 或进一步降至 0.5 mg/m^2。

表5：肝功能损伤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 1.3 mg/m^2，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 0.7 mg/m^2。根据患者的耐受性，随后的治疗剂量增加至 1.0 mg/m^2 或进一步降至 0.5 mg/m^2。
重度	> 3x ULN	任何值	
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 1.3 mg/m^2 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 1.0 mg/m^2 或 1.3 mg/m^2 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

MedDRA 系统器官分类 首选术语	**试验编号**	
	M34100-039 (N=331)	**M34100-024/025 (N=228[a])**
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%)
心脏器官疾病		
心律失常	4 (1%)	2 (<1%)
心动过速	9 (3%)	17 (7%)
房颤	6 (2%)	2 (<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[a])**
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 [b]	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%)
耳及迷路类疾病		
听觉受损	1 (<1%)	1 (<1%)
眼器官疾病		
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%)
嗳气	2 (<1%)	4 (2%)
腹胀	14 (4%)	13 (6%)
口腔粘膜炎和口腔溃疡	24 (7%)	10 (4%)
吞咽困难	4 (1%)	5 (2%)
胃肠道出血(上下消化道)b	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%)	-
口腔粘膜瘀血	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%)
-无力	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%)

MedDRA 系统器官分类 首选术语	试验编号	
	M34100-039 (N=331)	**M34100-024/025 (N=228[a])**
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%)
肝胆系统疾病		
高胆红素血症	1 (<1%)	-
肝功能检验异常	3 (<1%)	2 (<1%)
肝炎	2 (<1%) 在 M34101-040 试验中[c]	-
免疫系统疾病		
药物性超敏反应	1 (<1%)	1 (<1%)
感染和侵染		
上呼吸道感染	26 (8%)	41 (18%)
鼻咽炎	45 (14%)	17 (7%)
下呼吸道和肺部感染	48 (15%)	29 (13%)
感染性肺炎[b]	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[b]	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%)

MedDRA 系统器官分类 首选术语	**试验编号**	
	M34100-039 **(N=331)**	**M34100-024/025** **(N=228[a])**
低钠血症	8 (2%)	18 (8%)
肌肉骨骼和结缔组织疾病		
肢体痛	50 (15%)	59 (26%)
肌痛	39 (12%)	32 (14%)
关节痛	45 (14%)	60 (26%)
良性、恶性和未明确的肿瘤（包括囊肿和息肉）		
肿瘤溶解综合征	2 (<1%) 在 M34101-040 试验中 [c]	-
神经系统疾病		
周围神经病变 [d]	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		
鼻衄	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，可能是瘙痒性，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%)

MedDRA 系统器官分类 首选术语	试验编号	
	M34100-039 (N=331)	M34100-024/025 (N=228[a])
瘀点	6 (2%)	7 (3%)
脑出血 [b]	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 III 期临床试验中评价硼替佐米皮下给药在推荐剂量 1.3 mg/m^2 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

	静脉注射给药 （N=74）			皮下注射给药 （N=147）		
MedDRA 系统器官分类	总计	毒性分级, n （%）		总计	毒性分级, n （%）	
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）	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）
胃肠系统疾病						
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
全身性疾病和给药部位各种反应						
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
感染和侵染						
带状疱疹	7（9）	1（1）	0	16（11）	2（1）	0
代谢及营养类疾病						
食欲下降	7（9）	0	0	14（ 10）	0	0
肌肉骨骼和结缔组织疾病						
肢体疼痛	8 （11）	2 （3）	0	8 （5）	1 （1）	0
神经系统疾病						

头痛	8（11）	0	0	5（3）	0	0
神经性疼痛	17（23）	7 （9）	0	35（24）	5（3）	0
外周感觉神经病	36（49）	10 （14）	1 （1）	51（35）	7（5）	0
精神疾病障碍						
失眠	8（11）	0	0	18（ 12）	0	0
呼吸系统、胸和纵膈疾病						
呼吸困难	9（12）	2 （3）	0	11（7）	2（1）	0
注：以每组受试者人数作为分母计算每组“总计”项下的百分率。 以每组受试者人数作为分母计算毒性分级亚组项下的百分率。						

虽然静脉注射给药与皮下给药治疗组的总体安全性数据类似，下表重点列出了在两个治疗组中总发生率相差超过10%的药物不良反应。

表8：在治疗复发的多发性骨髓瘤的III期试验中，静脉注射给药治疗组与皮下注射给药治疗组间总发生率相差>10% 的药物不良反应，按毒性分级和是否导致停药分类

	静脉注射给药（N=74）			**皮下注射给药（N=147）**		
MedDRA 系统器官分类	分类，n （%）			分类，n （%）		
MedDRA 高位术语	TEAE	G ≥ 3	Disc	TEAE	G ≥ 3	Disc
有TEAE的所有受试者	73（99）	52（70）	20（27）	140（95）	84（57）	33（22）
胃肠系统疾病						
腹泻 （感染性腹泻除外）	27（36）	4（5）	1（1）	35 （24）	3（2）	1（1）
胃肠和腹部疼痛 （口咽疼痛除外）	14（19）	0	0	9（6）	1（1）	0
全身性疾病和给药部位各种反应						
虚弱状态	29（39）	7 （9）	1 （1）	40 （27）	6 （4）	2 （1）
感染和侵染						
上呼吸道感染	19（26）	2（3）	0	20（14）	0	0
神经系统疾病						
周围神经病变 [a]	39（53）	12（16）	10（14）	56 （38）	9（6）	9（6）
[a]代表高位术语； TEAE表示治疗中出现的不良事件； G ≥ 3 表示毒性分级≥ 3； Disc 表示停用任何研究药物。						

接受皮下给药的患者发生 3 级或以上毒性的治疗中出现的药物不良反应的总发生率比静脉给药组低 13%（分别为 57% 对 70%），导致停用硼替佐米的比例比静脉给药组低 5%（22% 对 27%）。有关腹泻（皮下组为 24% 对静注组为 36%）、胃肠和腹部疼痛（皮下组为 6% 对静注组为 19%）、虚弱状态（皮下组为 27% 对静注组为 39%）、上呼吸道感染（皮下组为 14% 对静注组为 26%）以及周围神经病变（不另分类）（皮下组为 38% 对静注组为 53%）的总体发生率，皮下组比静注组低 12%~15%。另外， 3 级及以上毒性的周围神经病变的发生率皮下组比静注组低 10%（皮下组为 6% 对静注组为 16%），而且因外周感觉神经病而停药的比例皮下组（5%）比静注组（12%）低 7%。

有 6%的患者报告在皮下给药后出现了局部不良反应，多数为发红。只有 2 名（1%）受试者报告有重度反应。这些重度局部反应包括 1 例瘙痒，1 例发红。这些反应很少导致剂量调整，经过 6 天（中位数）后均消退。

复发的多发性骨髓瘤患者的再治疗

下表总结了经静脉注射硼替佐米再治疗的复发的多发性骨髓瘤患者中，至少 10%患者报告的硼替佐米药物不良反应（MMY-2036 研究）。

表9：≥10%患者报告的硼替佐米药物不良反应的发生率 （MMY-2036研究）

	硼替佐米再治疗 (MMY-2036)		
		毒性级别	
	合计	3	≥4
分析集：安全性人群，数目	130		
发生药物不良反应的受试者数目，n (%)	126 (97)		
MedDRA系统器官分类 首选术语			
血液和淋巴系统疾病			
血小板减少症	71 (55)	19 (15)	14 (11)
贫血	48 (37)	5 (4)	1 (1)
中性粒细胞减少症	23 (18)	9 (7)	0
白细胞减少症	20 (15)	5 (4)	0
胃肠系统疾病			
腹泻	45 (35)	9 (7)	0
便秘	36 (28)	0	0
恶心	14 (11)	0	0
全身性疾病和给药部位各种反应			
发热	31 (24)	2 (2)	0
乏力	29 (22)	6 (5)	0
疲乏	21 (16)	0	0
外周水肿	15 (12)	0	0
感染和侵染			
呼吸道感染	17 (13)	3 (2)	1 (1)
支气管炎	13 (10)	1 (1)	0
神经系统疾病			
外周感觉神经病	22 (17)	4 (3)	0
周围神经病变	13 (10)	3 (2)	0
呼吸道、胸部及纵膈疾病			
咳嗽	15 (12)	1 (1)	0
呼吸困难	14 (11)	1 (1)	0

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-2036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。
缺失毒性级别的不良事件按照3级进行统计。

硼替佐米联合给药治疗复发的多发性骨髓瘤患者的临床试验总结

下表总结了接受硼替佐米联合地塞米松（MMY-2045 研究）或硼替佐米联合聚乙二醇多柔比星脂质体（DOXIL-MMY-3001 研究）治疗复发的多发性骨髓瘤，至少 10%患者报告的药物不良反应。

表10：最常见的（任一治疗组至少10%患者报告）治疗期间出现的药物不良反应，根据毒性级别、系统器官分类、首选术语分类，安全性分析集（DOXIL-MMY-3001研究和MMY-2045研究）

	硼替佐米单药		联合治疗			
			硼替佐米 + 聚乙二醇多柔比星脂质体		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 (%)
分析集：安全性人群	318		318		163	
发生药物不良反应的受试者	301 (95)		314 (99)		154 (94)	
MedDRA系统器官分类 首选术语						
胃肠系统疾病						
腹泻	124 (39)	16 (5)	145 (46)	23 (7)	51 (31)	7 (4)
恶心	126 (40)	3 (1)	154 (48)	8 (3)	20 (12)	1 (1)
便秘	98 (31)	2 (1)	99 (31)	3 (1)	50 (31)	9 (6)
呕吐	69 (22)	3 (1)	101 (32)	13 (4)	11 (7)	2 (1)
口腔粘膜炎	11 (3)	1 (< 1)	56 (18)	7 (2)	1 (1)	0
腹痛	24 (8)	4 (1)	34 (11)	2 (1)	11 (7)	1 (1)
神经系统疾病						
周围神经病变 [a]	143 (45)	35 (11)	133 (42)	22 (7)	79 (48)	23 (14)
神经性疼痛	63 (20)	14 (4)	54 (17)	9 (3)	26 (16)	4 (2)
头痛	56 (18)	0	59 (19)	3 (1)	9 (6)	0
感觉异常	31 (10)	0	41 (13)	1 (< 1)	22 (13)	2 (1)
头晕	26 (8)	4 (1)	32 (10)	4 (1)	14 (9)	0
全身性疾病和给药部位各种反应						
疲乏	88 (28)	8 (3)	115 (36)	22 (7)	37 (23)	2 (1)
发热	71 (22)	4 (1)	100 (31)	4 (1)	21 (13)	4 (2)
乏力	56 (18)	12 (4)	71 (22)	19 (6)	33 (20)	2 (1)
外周水肿	27 (8)	1 (< 1)	32 (10)	1 (< 1)	43 (26)	3 (2)
血液及淋巴系统疾病						
血小板减少症	89 (28)	53 (17)	106 (33)	76 (24)	61 (37)	28 (17)
中性粒细胞减少症	71 (22)	51 (16)	114 (36)	102 (32)	12 (7)	6 (4)
贫血	68 (21)	30 (9)	80 (25)	29 (9)	35 (21)	16 (10)
感染和侵染						
带状疱疹	29 (9)	6 (2)	34 (11)	6 (2)	16 (10)	1 (1)
支气管炎	21 (7)	3 (1)	31 (10)	1 (< 1)	18 (11)	1 (1)
上呼吸道感染	33 (10)	3 (1)	33 (10)	2 (1)	15 (9)	3 (2)
肌肉骨骼和结缔组织疾病						
背痛	39 (12)	6 (2)	39 (12)	4 (1)	25 (15)	2 (1)
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)
呼吸道、胸部及纵膈疾病						
咳嗽	38 (12)	0	58 (18)	0	26 (16)	1 (1)

			联合治疗			
	硼替佐米单药		硼替佐米 + 聚乙二醇多柔比星脂质体		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 (%)
呼吸困难	28 (9)	10 (3)	34 (11)	3 (1)	13 (8)	3 (2)
代谢及营养类疾病						
食欲减低	50 (16)	1 (< 1)	83 (26)	8 (3)	9 (6)	0
皮肤和皮下组织疾病						
皮疹	29 (9)	3 (1)	48 (15)	2 (1)	8 (5)	0
各类检查						
体重降低	12 (4)	0	37 (12)	0	3 (2)	0
精神疾病						
失眠	43 (14)	2 (1)	35 (11)	0	18 (11)	1 (1)

[a] 包括以下首选术语：周围神经病变、外周感觉神经病、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。

未经治疗的多发性骨髓瘤患者的临床试验不良反应总结

下表列出了在一项前瞻性 III 期研究中，未经治疗的 340 例多发性骨髓瘤患者，硼替佐米静脉注射（1.3 mg/m^2）合用 MP 联合疗法[美法仑（9 mg/m^2）和泼尼松（60 mg/m^2）]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	毒性等级，n (%)		总计	毒性等级，n (%)	
首选术语	n (%)	3	≥4	n (%)	3	≥4
血液和淋巴系统疾病						
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)
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						

	硼替佐米合用MP 组 (n=340)			MP 组 (n=337)		
MedDRA系统器官分类	总计	毒性等级，n (%)		总计	毒性等级，n (%)	
首选术语	n (%)	3	≥4	n (%)	3	≥4
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
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)
感染和侵染						
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 III 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（1.3 mg/m^2）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 名接受硼替佐米仅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	毒性等级，n (%)		总计	毒性等级，n (%)	
首选术语	n (%)	2	≥ 3	n (%)	2	≥ 3
出现不良反应的所有受试者	715 (92)			679 (88)		
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)	23 (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)	4 (1)
感觉异常	101 (13)	24 (3)	11 (1)	80 (10)	15 (2)	2 (<1)
外周感觉神经病	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)
血液和淋巴系统疾病						
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)
感染和侵染						
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)	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)
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。 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
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）
感染及侵染类疾病	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）
精神病类	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 II 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 1.3 mg/m^2 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（1.3 mg/m^2）与利妥昔单抗（375 mg/m^2）、环磷酰胺（750 mg/m^2）、多柔比星（50 mg/m^2）和泼尼松（100 mg/m^2）（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%患者报告了感染，R-CHOP 组中有 23%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	3级毒性	≥4级毒性	总计	3级毒性	≥4级毒性
首选术语	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
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）	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）
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）
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
感觉错乱	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
感染及侵染类疾病						
感染性肺炎	20（8）	8（3）	5（2）	11（5）	5（2）	3（1）
皮肤及皮下组织类疾病						
脱发	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

	VcR-CAP n=240			R-CHOP n=242		
系统器官分类	总计	3级毒性	≥4级毒性	总计	3级毒性	≥4级毒性
首选术语	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
血管及淋巴管类疾病						
高血压	15（6）	1（＜1）	0	3（1）	0	0
精神病类						
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

以上临床试验中未报告的，但有临床重要意义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，包括个别病例)。

如下自发报告的不良反应数据并不能精确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。

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
十分罕见	血栓性微血管病
心脏器官疾病	
罕见	完全性房室传导阻滞、心包填塞
耳及迷路类疾病	
罕见	双侧耳聋
眼器官疾病	
罕见	眼部疱疹、视神经病变、失明
罕见	睑板腺囊肿/眼睑炎
胃肠系统疾病	
罕见	缺血性结肠炎、急性胰腺炎
偶见	肠梗阻
感染及侵染	
罕见	疱疹性脑膜脑炎、脓毒性休克
十分罕见	进行性多灶性脑白质病*
免疫系统疾病	
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，胸及纵膈疾病	
罕见	急性弥漫性浸润性肺部疾病、肺性高血压
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	急性发热性中性白细胞增多性皮肤病（Sweet’s syndrome）
*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，导致进行性多灶性脑白质病和死亡，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，且应在使用本品的过程中频繁地监测全血细胞计数（CBC）。本品为抗肿瘤药物，配制时应小心，戴手套操作以防皮肤接触。

硼替佐米曾有因不慎的鞘内注射而致死亡的病例报告。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

使用本品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病的重度运动神经病的报告。

曾出现周围神经病变症状（脚或手有麻木、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、感觉过敏、感觉减退、感觉异常、不适感、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 III 期试验中，皮下给药组 2 级及 2 级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）。皮下组 3 级及 3 级以上的周围神经病变的发生率为 6%，而静注组为 16% （p=0.0264）

（表 8）。因此在静脉注射与皮下注射两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，可能需要调整本品的剂量、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 III 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、正在服用能导致低血压的药物或者脱水的患者，建议慎用本品。可以通过调整抗高血压药物、补液或使用盐皮质类激素和/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衰或恶化，和/或发生左心室射血分数降低的报告，其中包括无左心室射血分数降低风险或危险系数极低患者的报告。应对存在此危险的患者或有心脏疾病的患者进行密切监测。一项单药治疗多发性骨髓瘤的 III 期试验中，硼替佐米组突发心脏疾病的发生率为 15%，地塞米松组为 13%。两组心力衰竭（急性肺水肿、心力衰竭、充血性心力衰竭、心源性休克、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

对于那些同时使用多种其它药物的患者和有严重基础疾病的患者有罕见的急性肝功能衰竭的报告。其它的肝脏不良事件包括肝酶升高、高胆红素血症和肝炎。停止使用本品，上述改变可能是可逆的。对这些患者再次给药的信息有限。

- 肺部疾病

曾有患者发生病因不明的急性弥漫性浸润性肺部疾病的报告，例如非感染性肺炎、间质性肺炎、肺浸润性和急性呼吸窘迫综合症（ARDS）。上述事件中有些是致死性的。日本对上述事件的报告比例较高。对于新出现的肺部疾病症状或症状恶化的患者，应迅速诊断并及时救治。

在一项临床试验中，2 例复发的急性髓性白血病患者在接受大剂量（每天 2 g/m^2）的阿糖胞苷持续输注合并柔红霉素和硼替佐米治疗的初期发生了 ARDS 而死亡。

有报告不伴有左心衰或严重肺疾病的患者出现与硼替佐米相关的肺动脉高压。出现新的心肺疾病或加重，应迅速进行全面诊断评价。

- 可逆性后部脑病综合征（PRES）

硼替佐米治疗的患者曾报告出现 PRES。PRES 是一种罕见的、可逆的神经障碍，可表现为癫痫发作、高血压、头痛、昏睡、意识模糊、失明以及其他视觉和神经障碍。脑成像，最好是 MRI（磁共振成像）可用于证实该诊断。出现 PRES 的患者应停用本品。曾有 PRES 史的患者重新开始本品治疗的安全性尚不清楚。

- 实验室检查

在使用本品治疗期间应密切监测全血细胞计数。

- 血小板减少症/中性粒细胞减少症

本品可引起血小板减少症和中性粒细胞减少症，通常在每个疗程的第 11 天血小板降到最低值，在下一个疗程开始时恢复到基线水平。血小板计数降低和恢复这种周期性模式在对多发性骨髓瘤和套细胞淋巴瘤的研究中保持一致，并且在任一给药方案中未观察到累积血小板减少症和中性粒细胞减少症的现象。在每次给药前应对血小板计数进行监测。当血小板计数<25000/μL，应停止治疗。已有与硼替

佐米相关的胃肠或脑内出血的报告，此类患者应考虑输血和支持疗法。在一项硼替佐米对比地塞米松的单药治疗多发性骨髓瘤的研究中，平均血小板计数最低值约为基线的 40%。血小板减少的严重程度与治疗前血小板计数的关系列于表 16。地塞米松组和硼替佐米组重要的出血事件的发生率（≥3 级）相似，分别为 5%和 4%。

表16：在一项硼替佐米对比地塞米松的III期试验中血小板减少的严重程度与治疗前血小板计数的关系

治疗前血小板计数*	**患者人数（N=331）****	**血小板计数<10000/μL的患者人数（%）**	**血小板计数 10000/μL～25000/μL 的患者人数（%）**
≥75000/μL	309	8（3%）	36 (12%)
≥50000/μL ～<75000/μL	14	2（14%）	11 (79%)
≥10000/μL ～<50000/μL	7	1（14%）	5 (71%)
*血小板计数为 50000/μL 是此试验的入组合格性要求 **1 个患者的基线数据缺失			

在既往未经治疗的套细胞淋巴瘤患者中进行了一项硼替佐米与利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星和泼尼松（VcR-CAP）联合治疗研究，结果显示 VcR-CAP 组≥4 级血小板减少症不良事件的发生率为 32%，而利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松（R-CHOP）组则为 2%。VcR-CAP 组和 R-CHOP 组≥3 级出血不良事件的发生率分别为 1.7%（4 例患者）和 1.2%（3 例患者）。

两组中均无患者因出血事件而死亡。VcR-CAP 组中无中枢神经系统（CNS）出血事件，而 R-CHOP 组中有 1 例 CNS 出血事件。VcR-CAP 组和 R-CHOP 组中分别有 23%和 3%的患者进行了血小板输注。

VcR-CAP 组和 R-CHOP 组≥4 级中性粒细胞减少症的发生率分别为 70%和 52%，VcR-CAP 组和 R-CHOP 组≥4 级发热性中性粒细胞减少症的发生率分别为 5%和 6%。两组中分别有 78%和 61%的患者接受了集落刺激因子支持性治疗。

- 胃肠道不良事件

使用本品治疗可能引起恶心、腹泻、便秘和呕吐，有时需要使用止吐药和止泻药治疗。如果患者脱水，应补充体液和电解质。因为患者接受本品治疗可能引起呕吐和/或腹泻，应告知患者采取适当的措施以避免脱水。应告知患者如果出现眩晕、轻度头痛或昏迷应咨询医生。

- 肿瘤溶解综合征

因为本品是细胞毒性药物，并且可以快速杀死恶性细胞，可能引起肿瘤溶解综合征的并发症。在治疗前处于高肿瘤负荷的患者具有肿瘤溶解综合征的风险。应密切监测此类患者并采取适当的预防措施。

- 肝功能损伤的患者

本品通过肝酶代谢，在中重度肝功能损伤患者体内的暴露会增加。此类患者在使用本品治疗时应降低起始剂量并应严密监测其毒性。

- 对驾驶及操作机械能力的影响

本品会引起疲劳、头晕、昏晕或视力模糊。故出现上述症状的患者，不建议驾驶及操作机械。

- 请置于儿童不易拿到处。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠妇女用药

育龄妇女在使用本品治疗期间应避免受孕。

临床前毒理学研究显示，在器官发育期给大鼠 0.075 mg/kg（0.5 mg/m^2）和家兔 0.05 mg/kg（0.6 mg/m^2）注射最高试验剂量的硼替佐米未产生畸形。上述剂量大约是临床剂量 1.3 mg/m^2 的一半（按体表面积计算）。

在器官发育期给怀孕的家兔注射 0.05 mg/kg（0.6 mg/m^2），表现出明显的流产以及胎仔成活率下降。成活的胎仔体重明显降低。上述剂量大约是临床剂量 1.3 mg/m^2 的一半（按体表面积计算）。

尚未进行硼替佐米是否透过胎盘屏障的研究。对妊娠妇女尚未进行足够的正规研究。如果在孕期使用本品或在治疗期间受孕，孕妇应被告知本品对胎儿可能存在的危害。

在使用本品治疗期间，建议患者使用有效的避孕措施，并且避免哺乳。

哺乳期妇女用药

尚不知硼替佐米是否通过人体乳汁分泌。鉴于许多药物经人体乳汁分泌，以及用含有本品的乳汁喂养婴儿可能引起潜在严重不良反应，应建议哺乳期妇女在接受本品治疗期间不要哺乳。

【儿童用药】

在多发性骨髓瘤和套细胞淋巴瘤治疗方面，尚未确定本品在儿童患者中的安全性和疗效。

【老年用药】

在复发的多发性骨髓瘤研究的669例患者中，245（37%）例患者的年龄≥65岁：硼替佐米组125（38%）例，地塞米松组120（36%）例。硼替佐米组≥65岁患者的至疾病进展中位时间和中位缓解持续时间长于地塞米松组（至疾病进展中位时间：5.5与4.3个月，中位缓解持续时间：8.0与4.9个月）。硼替佐米组年龄≥65岁可评价的患者中，40%（n=46）的患者出现了缓解（CR+PR），而地塞米松组仅为18%（n=21）。硼替佐米组≤50岁、51~64岁和≥65岁的患者中3和4级不良事件的发生率分别为64%、78%和75%。

在接受硼替佐米治疗的患者中，≥65 岁与年轻患者在安全性和疗效上没有总体差异；但不排除一些多发性骨髓瘤和套细胞淋巴瘤老年患者对硼替佐米的敏感性更高。

【药物相互作用】

体外和动物离体研究显示，硼替佐米是细胞色素 P450（CYP）酶系 1A2、2C9、2C19、2D6 和 3A4 的弱抑制剂。由于 CYP2D6 对硼替佐米代谢的作用有限（7%），故可以预期慢代谢表型 CYP2D6 不会影响硼替佐米的整体分布。

在一项药物相互作用的研究中，评价了酮康唑（CYP3A4 强效抑制剂）对硼替佐米药代动力学的作用，12 例患者的数据结果显示硼替佐米 AUC 平均增加了 35%。因此，当硼替佐米与 CYP3A4 抑制剂（如酮康唑、利托那韦）合用时应对患者进行密切的监测。

在一项药物相互作用的研究中，评价了奥美拉唑（CYP2C19 强效抑制剂）对硼替佐米的药代动力学的作用，17 例患者的数据结果显示其对硼替佐米的药代动力学无明显影响。

在一项药物相互作用试验中评价利福平（CYP3A4 强诱导剂）对硼替佐米的药代动力学的作用，6 名患者的数据显示硼替佐米 AUC 平均降低 45%。因此，不推荐本品与 CYP3A4 强诱导剂合用，因为其有效性可能会降低。CYP3A4 诱导剂如利福平、卡马西平、苯妥英、苯巴比妥和圣约翰草。在此项药物相互作用试验中还评价了 CYP3A4 弱诱导剂地塞米松的作用，7 名患者的数据显示对硼替佐米的药代动力学没有显著影响。

在一项药物相互作用的研究中，评价了美法仑和泼尼松联合疗法对硼替佐米的作用，21 例患者的数据结果显示硼替佐米 AUC 平均增加了 17% 。认为此结果并无临床相关性。

在临床试验中，有糖尿病患者口服降糖药后出现低血糖症和高血糖症的报告。在使用本品治疗时，应密切监测口服抗糖尿病药患者的血糖水平，并注意调节抗糖尿病药的剂量。

告知患者应谨慎合用可能会引起周围神经病变的药物（如胺碘酮、抗病毒药、异烟肼、呋喃妥因或他汀类）及引起血压降低的药物。

【药物过量】

猴子和犬的心血管安全性药理学研究显示，静脉注射的剂量（以 mg/m^2 计约为临床推荐剂量 2~3 倍）与心率增加、收缩力降低、低血压和死亡有关。心脏收缩力降低和低血压可用正性肌力药或升压药治疗。给予犬致死剂量后，曾观察到 QT 间期轻微增加。猴给予 3.0 mg/m^2 及更高剂量（约为临床推荐剂量的 2 倍），在用药后 1 小时出现低血压，进而在用药后 12~14 小时死亡。

有报告用药量高于推荐剂量 2 倍的患者出现相关的症状性低血压急性发作或血小板减少症，且可出现致死性转归。

尚无本品过量的特异性解救药。一旦发生过量，应监测患者的生命指征，并采取支持疗法以维持血压（如补液、升压药和/或正性肌力药）和体温。

【药理毒理】

药理作用

硼替佐米是哺乳动物细胞中 26S 蛋白酶体糜蛋白酶样活性的可逆抑制剂。26S 蛋白酶体是一种大的蛋白质复合体，可降解被泛素化的蛋白质。泛素-蛋白酶体通道在调节特异蛋白在细胞内的浓度中起到重要作用，以维持细胞内稳态。蛋白水解会影响细胞内多个信号级联反应，这种对正常稳态机制的破坏会导致细胞的死亡。而对 26S 蛋白酶体的抑制可阻止这种靶向蛋白水解。体外试验显示硼替佐米对多种类型的癌细胞具有细胞毒性。临床前肿瘤模型体内试验证明硼替佐米能够延缓包括多发性骨髓瘤在内的肿瘤生长。

体外试验、离体试验及动物模型数据表明，硼替佐米能够促进成骨细胞分化和增加其活性，且抑制破骨细胞的功能。上述作用可以在使用本品治疗的罹患晚期溶骨性病变的多发性骨髓瘤患者中观察到。

每周两次给予 1 mg/m^2 和 1.3 mg/m^2 剂量的硼替佐米后（每剂量水平 n=12），对于全血中 20S 蛋白酶体活性的最大抑制（相对于基线）出现在给药后 5 分钟。1 mg/m^2 和 1.3 mg/m^2 剂量对 20S 蛋白酶体有着大体相同的最大抑制。1 mg/m^2 和 1.3 mg/m^2 给药剂量的最大抑制范围分别是 70%到 84%和 73%到 83%。

毒理研究

采用类似于患者推荐给药剂量和给药频率进行动物试验（即 2 周内每周 2 次给药，随后休息一周），观察到的毒性包括重度贫血和血小板减少症以及胃肠道、神经和淋巴组织样系统毒性。动物试验中硼替佐米的神经毒性包括轴突肿胀和周围神经、脊髓神经根以及脊髓束的退行性变化。此外，大脑、眼睛和心脏中出现了多灶性出血和坏死。

心血管毒性：

猴给予约 2 倍于临床推荐剂量的硼替佐米可造成心率升高，随后伴以严重的进行性低血压、心率过缓并在给药后 12 到 14 小时死亡。大于等于 1.2 mg/m^2 的剂量可诱导各心脏参数出现与剂量成正比的变化。研究显示硼替佐米可分布于体内大部分组织中，其中包括了心肌。在猴重复给药毒性试验观察到了心肌出血、炎症和坏死。

遗传毒性：

中国仓鼠卵巢细胞体外染色体畸变试验显示硼替佐米具有诱裂变活性（染色体结构畸变）。Ames 试验和小鼠体内微核试验结果未显示硼替佐米有遗传毒性。

生殖毒性：

尚未对生育影响进行研究，但在一般毒理学试验中对生殖组织进行了评价。6 个月的大鼠毒理试验显示，剂量≥0.3 mg/m^2（临床推荐剂量的 1/4）时硼替佐米可使卵巢发生退化，剂量为 1.2 mg/m^2 时可观察到卵巢有退化性改变。本品可能对男性或女性的生育能力有潜在影响。

致癌性：

尚未进行硼替佐米的致癌性研究。

【药代动力学】

对 11 例多发性骨髓瘤患者静脉给予硼替佐米 1.0 mg/m^2 和 1.3 mg/m^2 后，首剂量（第 1 天）的最大血药浓度均值分别是 57 和 112 ng/ml。在随后的给药过程中，硼替佐米的最大血药浓度均值的范围是 67 至 106 ng/ml （1.0 mg/m^2 剂量组）和 89 至 120 ng/ml（1.3 mg/m^2 剂量组）。多次给药后的硼替佐米的平均消除半衰期是 40~193 小时。与随后剂量相比，硼替佐米首次给药后的清除更快。首次给药 1.0mg/m^2 和 1.3mg/m^2 后的总体清除率均值分别为 102 和 112L/h，而 1.0 mg/m^2 和 1.3 mg/m^2 组随后剂量的总体清除率均值在 15~32 L/h 之间。

在 III 期试验的 PK/PD 研究中，多发性骨髓瘤患者在接受一次 1.3mg/m^2 剂量的静脉给药或皮下给药（静注组 n = 14，皮下给药组 n = 17）后，两组多次给药后的全身暴露总量（AUC_{last}）相当。皮下给药后的最大血药浓度(20.4ng/mL)低于静注 （223 ng/ml）给药。AUC_{last} 几何均值之比为 0.99，90% 置信区间为 80.18% ~ 122.80%。

分布

多发性骨髓瘤患者单次给药或多次给药 1.0mg/m^2 或 1.3mg/m^2 硼替佐米后，患者体内的分布容积均值的范围是 489~1884 L/m^2，这说明硼替佐米可广泛分布于外周组织。浓度为 100~1000 ng/ml 时，硼替佐米与人体血浆蛋白的平均结合率为 83%。

代谢

利用人体肝微粒体和互补脱氧核糖核酸（cDNA）表达的细胞色素 P450 同工酶进行的体外研究显示，硼替佐米主要通过细胞色素 P450 酶系的 3A4、2C19 和 1A2 酶氧化代谢，少量经 2D6 和 2C9 代谢。主要代谢途径是去硼酸化，形成 2 个去硼酸化代谢物，再通过羟基化形成几个代谢产物。去硼酸化的硼替佐米代谢产物无抑制 26S 蛋白酶体的活性。8 名患者静脉给药后 10 分钟和 30 分钟的血浆数据显示，血浆中代谢产物的浓度比原型药物低。

消除

尚未对硼替佐米在人体内的消除途径进行研究。

年龄、性别和人种

104 名儿童患者(2~16 岁)每周 2 次静脉推注 1.3mg/m^2 硼替佐米后数据也用于分析硼替佐米药代动力学特征。群体药代动力学分析显示，硼替佐米清除率随着体表面积增加而增加。清除率几何平均值（%CV）为 7.79（25%）L/hr/m^2，稳态分布体积为 834（39%）L/m^2，消除半衰期为 100（44%）小时。经过体表面积校正后，其他人口统计数据，如年龄、体重和性别，对硼替佐米清除率不产生具有临床意义的影响。观察到儿童患者经体表面积校正后的硼替佐米清除率与成人相似。

尚未评价性别和人种对硼替佐米药动学的影响。

肝功能损伤的患者

评价了 60 例癌症伴肝功能损伤患者对硼替佐米药代动力学的影响，试验中硼替佐米剂量范围从 0.5 到 1.3mg/m^2。与肝功能正常的患者相比，轻度肝功能损伤不会改变硼替佐米剂量归一化后的 AUC。但在中度或重度肝功能损伤患者中硼替佐米剂量归一化后的 AUC 均值会增加约 60%。建议中度或重度肝功能损伤的患者使用本品时降低起始剂量，同时应进行严密的监测。

肾功能损伤的患者

在一项药代动力学研究中，不同程度的肾功能损伤患者按肌酐清除率（CrCL）分组：正常 （CrCL ≥60 ml/分钟/1.73 m^2，n=12），轻度 （CrCL=40～59 ml/分钟/1.73 m^2，n=10），中度 （CrCL=20～39 ml/分钟/1.73 m^2，n=9）和重度 （CrCL < 20 ml/分钟/1.73 m^2，n=3）。本研究包括需透析且在透析结束后再给予硼替佐米的患者 8 例。 硼替佐米静脉给药的剂量为 0.7～1.3 mg/m^2， 每周 2 次。硼替佐米的暴露量(剂量归一化的 AUC 和最大血药浓度)在以上各组中相当。

【贮藏】

遮光，密闭保存。

【包装】

中硼硅玻璃管制注射剂瓶装，1 瓶/盒。

【有效期】

24 个月

【执行标准】

YBH12392020

【批准文号】

国药准字 H20173306

【药品上市许可持有人】

名称：江苏豪森药业集团有限公司

地址：江苏省连云港经济技术开发区

【生产企业】

名称：江苏豪森药业集团有限公司

地址：连云港经济技术开发区东晋路 5 号

邮政编码：222069

客户服务电话：4008285227 周一至周五 9:00-17:00（节假日除外）

网　　址：http://www.hansoh.cn

【使用介绍】

本品不含抗菌性防腐剂。配制后的溶液应在 25℃下保存，配后 8 小时内使用。配制后的溶液放在原容器或注射器内不得超过 8 小时，且不应在室内光线下暴露 8 小时以上。

未拆封的本品应在 30℃以下保存，勿拆原避光包装。

操作注意事项

本品为抗肿瘤药物，所以处理和制备时应谨慎，应采取适当的无菌操作。推荐配制时戴手套且穿防护服以避免皮肤接触。临床试验中，有 5%的患者报告出现局部皮肤刺激，但未发生组织损伤。

硼替佐米曾有因不慎的鞘内注射而致死亡的病例报告。因此，本品仅用于静脉注射，严禁鞘内注射。

静脉注射液的配制

按照下表，使用 0.9%氯化钠溶液溶解本品。配制后的溶液应为澄清、透明。在溶液和容器允许的情况下，此类药品使用前均需目视观察溶液颜色和微粒物。若观察到溶液颜色变化或出现颗粒物，不应使用本品。

	静脉注射	
	1 mg 本品	3.5 mg 本品
溶解本品（每瓶）的溶液（0.9%氯化钠溶液）体积	1.0 ml	3.5 ml
配制后最终浓度（mg/ml）	1.0 mg/ml	1.0 mg/ml