裕利股份有限公司　函

聯絡地址：台北市南京東路四段126號10樓之1至之3
聯絡人員：賴 小姐
聯絡電話：02-25700064 分機：23606
聯絡傳真：02-25798587
電子信箱：haorder@zuelligpharma.com

受 文 者：　天主教中華聖母修女會醫療財團法人*

發文日期：　中華民國112年01月12日

發文字號：　112 裕字-第000067號

主　　旨：　本公司銷售嬌生股份有限公司之產品「"Italy" Velcade Powder for Solution for Injection，"義大利"萬科靜脈凍晶注射劑(衛部藥輸字第027602號)」仿單變更事宜，詳如說明段，請查照。

說　　明：

一、 接獲原廠通知，上述產品仿單變更事宜，變更內容摘要如下表：

藥證編號	製造廠	健保代碼	變更項目	目前版號	更新版號	變更內容	內碼(PCC code)	批號	預計到市場時間
衛部藥輸字第027602號	BSP Pharmaceuticals S.p.A, Italy	BC27602217	仿單	2001	2201	詳細變更內容請參閱追蹤版仿單	754084	MGZSX00	中華民國112年2月底

二、 除上開變更項目外，新、舊版仿單之產品其劑型、劑量及施打方式皆相同。

三、 上開變更事宜業已生效，新版仿單之產品預計於112年2月底起陸續出貨。

四、 特此通知 貴院，懇請 貴院持續支持與愛護，無任感荷。

附件：原廠公文、新版仿單、追蹤版仿單、衛福部核准函、衛福部仿單核定本

裕利股份有限公司
董事長
凱瑞斯

嬌生股份有限公司 函

公司地址：台北市中山區民生東路三段2號10及11樓
傳　真：（02）2593-9100
電　話：（02）2593-9888

105台北市松山區南京東路四段126號10樓
受文者：裕利股份有限公司
發文日期：中華民國 112年1月 10日
發文字號：(一一二)台嬌字第0009號

主　旨：函告本公司產品「"義大利"萬科靜脈凍晶注射劑 ("Italy" Velcade Powder for Solution for Injection)，衛部藥輸字第027602 號」仿單變更事宜，煩請　貴公司代為發函至全部現有採購該產品之醫院，函文如下：

「

主　旨：函告嬌生股份有限公司產品「"義大利"萬科靜脈凍晶注射劑 ("Italy" Velcade Powder for Solution for Injection)，衛部藥輸字第027602 號」仿單變更事宜，詳如說明段，請查照。

說　明：

一、 嬌生股份有限公司產品「"義大利"萬科靜脈凍晶注射劑 ("Italy" Velcade Powder for Solution for Injection)，衛部藥輸字第027602 號」仿單變更事宜，詳情如下表：

藥證編號	製造廠	健保代碼	變更項目	目前版號	更新版號	變更內容	內碼(PCC code)	批號	預計到市場時間
衛部藥輸字第027602 號	BSP Pharmaceuticals S.p.A, Italy	BC27602217	仿單	2001	2201	詳細變更內容請參閱追蹤版仿單	754084	MGZSX00	中華民國112 年 2 月底

二、 隨函檢附相關附件如下：
(一) 新版[列印版]中文仿單 (附件一)；
(二) 新版[追蹤版]中文仿單 (附件二)；
(三) 衛福部核准函 (附件三)；
(四) 衛福部仿單核定本（附件四）。

三、 除上開變更項目之外，新、舊版仿單之「"義大利"萬科靜脈凍晶注射劑 ("Italy" Velcade Powder for Solution for Injection)，衛部藥輸字第027602 號」其劑型、劑量與施打方式皆相同。

四、 上開變更事宜之品項預計於中華民國112年2月底起陸續提供新仿單之產品，特此通知。懇請　貴院持續支持與愛護，無任感荷

嬌生股份有限公司」

負責人 [illegible]

janssen

“義大利” 萬科靜脈凍晶注射劑
“Italy” Velcade® Powder for Solution for Injection

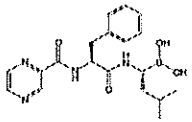
衛部藥輸字第 027602 號

1. 性狀

VELCADE®(Bortezomib) 注射劑是一種蛋白酶體抑制劑的抗癌藥物

Bortezomib 是一種改良型雙胜肽硼酸(dipeptidyl boronic acid)。單體硼酸之 Bortezomib 的化學名是[(1R)-3-methyl-1-[[(2S)-1-oxo-3-phenyl-2- [(pyrazinylcarbonyl) amino]propyl]amino]butyl] boronic acid。

Bortezomib 的化學結構式為：



分子量為 384.24。其化學分子式為 $C_{19}H_{25}BN_4O_4$。 在 pH 範圍為 2 至 6.5 時，單體硼酸之 Bortezomib 於水中的溶解度為 3.3 至 3.8 mg/mL。

1.1 有效成分及含量

VELCADE®可供靜脈注射及皮下注射使用。每個單劑小瓶含有：

3.5 毫克 bortezomib 之無菌凍晶乾燥粉末及 35 毫克非活性成分甘露醇 (mannitol) (依據美國藥典 USP)。本品以甘露醇硼酸酯(mannitol boronic ester)的形態提供。配製後，內含甘露醇酯(mannitol ester)及其水解產物單體硼酸(monomeric boronic acid)，兩者以平衡狀態共存。此藥物活性成分以其環酐型態之烷基環硼氧烷三聚體(trimeric boroxine)存在。

1.2 賦形劑

Mannitol 、Nitrogen

1.3 劑型

凍晶注射劑

1.4 藥品外觀

注射使用：VELCADE®為單劑小瓶裝，每個單劑小瓶含有 3.5 毫克白色至灰白色的 Bortezomib 無菌凍晶乾燥粉末，以利配製成病人適當的劑量。**【請詳見(3.2)調製方式】**

2. 適應症

2.1 Velcade®可合併其他癌症治療藥品使用於未接受過治療的多發性骨髓瘤(Multiple myeloma)病人及曾接受過至少一種治療方式且已經接受或不適宜接受骨髓移植的進展性多發性骨髓瘤病人。

2.2 被套細胞淋巴瘤 Mantle Cell Lymphoma (MCL)病人。

3. 用法用量

3.1 用法用量

3.1.1 重要給藥指引

Velcade®僅用於靜脈或皮下注射，切勿以其他方式投予 Velcade®。

由於不同的給藥方式有不同的配製濃度，應謹慎計算給藥體積。

Velcade®的建議劑量為 1.3 mg/m²。Velcade®可以 1mg/mL 的濃度靜脈注射給藥，或以 2.5mg/mL 的濃度皮下注射給藥**【請詳見(3.2)調製方式】**。

對先前 VELCADE®治療產生療效反應且在先前 VELCADE®治療完成後至少 6 個月復發的多發性骨髓瘤病人，可考慮再度使用 VELCADE®治療。並以最後耐受劑量開始治療**【請詳見(3.1.6)用法用量】**。

靜脈注射 Velcade®時，應在 3-5 秒內以靜脈注射瞬間給予。

3.1.2 先前未接受過治療的多發性骨髓瘤病人之用量

在 VELCADE®的連續九個為期六週的給藥療程(treatment cycle)中，合併使用口服 melphalan 及 prednisone (如下列【表一】所示)。在第一至第四療程中，每週投予 VELCADE®兩次(分別在第 1、4、8、11、22、25、29 以及第 32 天)；在第五至第九療程中，則以每週一次的方式投予(分別在第 1、8、22 以及第 29 天)。連續的 VELCADE®劑量至少須間隔 72 小時。

表一：先前未接受過治療的多發性骨髓瘤病人之給藥方式

每週兩次投予VELCADE® (第1至第4療程)												
週數	1				2		3	4		5		6
VELCADE® (1.3毫克/平方公尺)	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
Melphalan (9毫克/平方公尺) Prednisone (60毫克/平方公尺)	第1天	第2天	第3天	第4天	--	--	休息期	--	--	--	--	休息期
每週一次投予VELCADE® (當與Melphalan以及Prednisone併用的第5至第9療程)												
週數	1				2		3	4		5		6
VELCADE® (1.3毫克/平方公尺)	第1天	--	--		第8天		休息期	第22天		第29天		休息期
Melphalan (9毫克/平方公尺) Prednisone	第1天	第2天	第3天	第4天	--	--	休息期	--	--	--	--	休息期

(60毫克/平方公尺)												

3.1.3 VELCADE®合併 Melphalan 及 Prednisolone 之複方劑量調整指引

在開始 VELCADE®合併使用 Melphalan 及 Prednisolone 的任一療程之前應先確認病人的以下數值合乎標準：

- 血小板計數應 $\geq 70 \times 10^9$/L 且 ANC 應 $\geq 1 \times 10^9$/L
- 非血液學毒性應回復至第一級或是試驗基期

表二：Velcade®合併使用 Melphalan 及 Prednisone 治療的劑量調整

毒性	劑量調整或延遲給藥
在某一療程出現血液學毒性： 若在前一療程持續出現第四級嗜中性白血球缺乏症或血小板減少症，且伴隨出血現象時	在下一療程應考慮降低25%的 Melphalan 劑量
在投予 Velcade®的當日(第一天除外)， 若血小板計數≦30×10^9/L 或是 ANC ≦0.75×10^9/L 時	應停用 VELCADE®
若因為產生毒性而在連續幾個治療週期停用 Velcade®時	應降低一個 VELCADE®的劑量水平(即從 1.3 mg/m² 降至 1 mg/m² 或是從 1 mg/m² 降至 0.7 mg/m²)
非血液學毒性大於第三級時	毒性症狀回復至第一級或是試驗基期前，皆應停用 Velcade®治療。恢復至可使用時，應降低一個 VELCADE®的劑量水平(即從 1.3 mg/m² 降至 1 mg/m² 或是從 1 mg/m² 降至 0.7 mg/m²)。而 VELCADE® 所引發的神經疼痛或周邊神經病變應仿照表五之建議調整劑量。

其他有關 Melphalan 及 Prednisone 藥物的資訊，請見其仿單說明。

對於周邊神經病變之劑量調整指引，請詳見(3.1.7)周邊神經病變之劑量調整。

3.1.4 先前未曾接受治療之被套細胞淋巴瘤病人的劑量

如表三所示，應以靜脈注射的方式投予 VELCADE®(1.3 毫克/米²)，並合併靜脈注射 rituximab、cyclophosphamide、doxorubicin 及口服投予 prednisone (VcR-CAP)，連續進行 6 個 3 週療程。VELCADE®應在 rituximab 之前給藥。VELCADE®的給藥方式為連續兩週每週投予兩次(第 1、4、8 及第 11 天)，然後休息 10 天 (第 12 至 21 天)。在第 6 療程才出現確定療效反應的病人，建議再多進行兩個 VcR-CAP 療程。連續兩劑 VELCADE®之間應間隔至少 72 小時。

表三：先前未曾接受治療之被套細胞淋巴瘤病人的處方劑量

每週投予兩次VELCADE® (六個3週療程)*			
週	1	2	3
VELCADE® (1.3毫克/米²)	第1天	--	--	第4天	--	第8天	第11天	休息期
Rituximab (375毫克/米²) Cyclophosphamide (750毫克/米²) Doxorubicin (50毫克/米²)	第1天	--	--			--	--	休息期
Prednisone (100毫克/米²)	第1天	第2天	第3天	第4天	第5天	--	--	休息期

* 如果在第6療程才初次見到療效反應，可能要繼續多進行2個療程(合計8個療程)

3.1.5 VELCADE®與 Rituximab、Cyclophosphamide、Doxorubicin 及 Prednisone 合併投予時的劑量調整指引

在每個療程的第一天之前(第1療程除外)：

- 血小板計數應為至少 100×10^9/L，且絕對嗜中性白血球計數(ANC)應為至少 1.5×10^9/L
- 血紅素值應為至少 8 g/dL (至少 4.96 mmol/L)
- 非血液學毒性應已回復至第 1 級或治療前的狀態

除了神經病變之外【**請詳見表五、警語及注意事項(5)**】，如果發生任何第3級的血液學或非血液學毒性，應暫時停用VELCADE®。劑量調整方式請參見表四。

表四：合併使用VELCADE®、Rituximab、Cyclophosphamide、Doxorubicin及 Prednisone治療之療程中的第4、8及第11天的劑量調整方式

毒性	劑量調整方式或延遲給藥
血液學毒性	
• 第 3 級(含)以上的嗜中性白血球缺乏症，或血小板計數未達 25×10^9/L (含)以上	暫時停用VELCADE® (不超過2週)，直到病人的ANC達到0.75×10^9/L (含)以上，且血小板計數達到25×10^9/L (含)以上。 • 如果毒性反應在暫時停用 VELCADE®之後並未緩解，應停止使用 VELCADE®。 • 如果毒性反應緩解，亦即病人的 ANC 達到 0.75×10^9/L (含)以上，且血小板計數達到 25×10^9/L (含)以上，應將 VELCADE®的劑量降低一個劑量層級(從 1.3 毫克/米² 降至 1 毫克/米²，或從 1 毫克/米² 降至 0.7 毫克/米²)。
第 3 級(含)以上的非血液學毒性	暫時停用 VELCADE®治療，直到毒性症狀緩解至第 2 級(含)以下。然後或可以降低一個劑量層級(從 1.3 毫克/米² 降至 1 毫克/米²，或從 1 毫克/米² 降至 0.7 毫克/米²)的方式重新開始使用

	VELCADE®。 如果發生與 VELCADE®相關的神經痛及/或周邊神經病變，應依表五的說明暫時停用 VELCADE®或調整劑量。

關於rituximab、cyclophosphamide、doxorubicin及prednisone的資訊，請參見製造廠商的仿單說明。

3.1.6 復發的多發性骨髓瘤及復發的被套細胞淋巴瘤(MCL)之用量及劑量調整方式

VELCADE®(1.3 mg/m²/dose)的給藥方式是為期兩週內(分別在第 1、4、8、11 天時)，每週兩次，接著在第 12 至 21 天時進行為期 10 天的休息期。當延長超過八個療程時，應依標準給藥時程投予 VELCADE®，如果是復發的多發性骨髓瘤，則依維持劑量給藥時程(為期四週，每週一次(分別在第 1、8、15 以及第 22 天))投予 VELCADE®，接著再進行為期十三天的休息期(第 23 至 35 天)【請詳見(12)臨床試驗資料】。連續的 VELCADE®劑量至少須間隔 72 小時。

對先前VELCADE®治療(單獨使用或合併用藥)產生療效反應且先前之VELCADE®治療結束後至少6個月復發的多發性骨髓瘤病人，可以以最後耐受劑量開始使用VELCADE®。對重新治療的病人，應每週投予兩次VELCADE®(第1、4、8及11天)，每3週為一個療程，最多進行8個療程。連續兩劑VELCADE®之間應間隔至少72小時。VELCADE®可單獨使用或與dexamethasone併用【請詳見(12.1)臨床試驗資料】。

除了會在下文說明的神經病變之外【請詳見(5)警語及注意事項】，如果發生任何第3級的非血液學毒性或第4級的血液學毒性，應暫時停用VELCADE®。一旦毒性症狀緩解之後，可以降低25%的劑量(1.3 mg/m²/dose降至1 mg/m²/dose；1 mg/m²/dose降至0.7 mg/m²/dose)重新開始使用VELCADE®治療。

關於發生周邊神經病變時的劑量調整指引，請參見第 3.1.7 節。

3.1.7 周邊神經病變之劑量調整

當病人有已存在或高風險的周邊神經病變時，應考慮開始VELCADE®皮下注射治療。先前已有嚴重神經病變的病人，在審慎評估過風險與利益後才可使用VELCADE®。

病人於VELCADE®治療期間有新發生或惡化的周邊神經病變時，可能需要減低劑量和/或減少給藥強度的時程表。

有關病人發生與VELCADE®有關的神經性疼痛以及/或周邊神經病變的處理，請見【表五】。

表五：伴有與 VELCADE®造成相關的神經性疼痛以及/或周邊感覺或運動神經病變的建議劑量調整

周邊神經病變症狀的嚴重度*	處方劑量調整
第 1 級(無症狀；喪失深層肌腱反射或皮膚感覺異常)但無疼痛或功能喪失	不須調整劑量
第 1 級但有疼痛或第 2 級(中度症狀；影響工具性日常生活活動能力(Instrumental ADL)†)	調降 Velcade®至 1mg/m²
第 2 級但有疼痛或第 3 級(影響自我照顧性日常生活活動能力(Self care ADL)‡)	暫停 VELCADE®治療直到毒性緩解。當毒性緩解時，再開始給予。降低至 0.7 mg/m² 每周一次的劑量.
第 4 級(危及生命；須緊急介入性治療)	停用 VELCADE®

*依據 NCI Common toxicity Criteria CTCAE v4.0 分級

†工具性日常生活活動能力(Instrumental ADL)：準備餐食、購買雜貨或衣物、使用電話、管理金錢等方面的活動

‡自我照顧性日常生活活動能力(Self care ADL)：洗澡、穿脫衣服、進食、上廁所、使用藥物及自由下床等方面的活動

3.1.8 肝功能損傷病人之用量

對輕度肝功能損傷的病人，請勿調整起始劑量。

對於中度或重度肝功能損傷的病人，在第一個療程之每次注射時，VELCADE®應由調降至 0.7mg/m² 的劑量開始，然後在接下來的療程中，再依病人的耐受程度調整，若病人耐受性較好，則考慮調升劑量至 1 mg/m²；反之，則考慮調降劑量至 0.5 mg/m² (請見下列【表六】說明)。【請詳見(6.6)特殊族群注意事項、(11)藥物動力學特性】。

表六: VELCADE®在肝功能損傷病人的建議起始劑量之調整

	膽紅素範圍	SGOT (AST)範圍 血清穀草轉胺酶 (天門冬氨酸轉胺酶)	起始劑量之調整
輕度	≤ 1x 正常範圍上限	>正常範圍上限	無
	> 1x至1.5x 正常範圍上限	Any	無
中度	> 1.5x至3x 正常範圍上限	Any	在第一個療程時，調降 VELCADE®的劑量至 0.7 mg/m²。在接下來的療程中，再依病人的耐受程度調整，若病人耐受性較好，則考慮調升劑量至1mg/m²；反之，則考慮調降劑量至0.5 mg/m²
重度	> 3x 正常範圍上限	Any	

3.1.9 用法注意事項

每個單次劑量使用小瓶裝的 VELCADE®含量為 3.5 mg(毫克)，可能會超過一般所需要的劑量。在使用時，應謹慎計算劑量以避免藥物過量【請詳見(3.2)調製方式】。

進行皮下注射時，應輪流替換每個注射部位(大腿或腹部)。新的注射部位應遠離舊注射部位至少 1 英吋，並且不能注射於脆弱、受傷、紅斑或硬化的皮膚。

VELCADE®皮下注射後，若發生局部注射部位反應，應使用低濃度的 VELCADE®溶液(以 1mg/mL 取代 2.5mg/mL)進行皮下注射【請詳見(3.2)調製方式並依照指引配製為 1mg/mL】。此外，亦可考慮以靜脈注射方式給藥【請詳見 (3.2)調製方式】。

VELCADE®是一種危害性藥物。在使用上以及丟棄時，應遵守適當的特殊作業程

3.2 調製方式

靜脈及皮下注射之配製(Reconstitution)

應使用適當的無菌技術。**僅能以 0.9%氯化鈉溶液**配製，配製後應為澄清、無色溶液。

不同注射方式應使用不同體積的 0.9%氯化鈉溶液進行配製。Bortezomib 的皮下注射配製濃度(2.5mg/mL)大於靜脈注射配製濃度(1mg/mL)。**因為不同給藥途徑有不同濃度的配製濃度，應小心計算給藥體積【請詳見(3.1.9)用法注意事項】。**

每個 3.5mg Bortezomib 單劑小瓶應依照使用途徑依下述【表七】的 0.9%氯化鈉溶液體積進行配製：

表七：靜脈和皮下注射給藥之配製體積和最終濃度

給藥途徑	Bortezomib (mg/vial)	稀釋液(0.9%氯化鈉溶液)	Bortezomib 最終濃度(mg/mL)
靜脈注射	3.5mg	3.5mL	1mg/mL
皮下注射	3.5mg	1.4mL	2.5mg/mL

給予劑量必須個體化以預防過量。決定病人以平方公尺為單位的體表面積(BSA)後，利用下述公式計算出應給予的配製後 Bortezomib 總體積(mL)：

- 靜脈注射(濃度為 1mg/mL)

$$\frac{\text{VELCADE}^{®}\text{劑量}(mg/m^2) \times \text{病人的體表面積}(m^2)}{1mg/mL} = \text{應給予的 VELCADE}^{®}\text{總體積}(mL)$$

- 皮下注射(濃度為 2.5mg/mL)

$$\frac{\text{VELCADE}^{®}\text{劑量}(mg/m^2) \times \text{病人的體表面積}(m^2)}{2.5mg/mL} = \text{應給予的 VELCADE}^{®}\text{總體積}(mL)$$

每個 VELCADE®包裝內皆有表明給藥途徑的標籤。在 VELCADE®配製後，這些標籤應直接貼在針筒及小瓶上以協助提醒注射者正確的給藥途徑。

靜脈注射藥品在使用前，須用目視檢查是否有微粒物質或是變色情形，如果有發現變色或是微粒物質，則不應使用該配製溶液。

安定性：

當避光儲存於原包裝中，VELCADE®在包裝上所記載的有效期限內可被穩定地儲存。

VELCADE®並無添加抗菌防腐劑，配製過後的VELCADE®溶液應在八小時內使用完畢，當依指示配製時，VELCADE®可以儲存於25°C。配製後之溶液在輸注前可以儲存於原包裝的小瓶內或是注射針筒中，在注射針筒中可以儲存長達八小時，然而，當曝露在室內光線下，總儲存時間不得超過八小時。

4. 禁忌

VELCADE®禁用於對 Bortezomib、Boron 或 Mannitol 過敏的病人(不包含局部反應)。過敏性反應包含在內【請詳見(8.2)副作用/不良反應】。

禁止將 VELCADE®以脊髓腔注射的方式給藥。將 VELCADE®以脊髓腔注射的方式給藥曾發生致死事件。

5. 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

5.1.1 周邊神經病變

VELCADE® 的治療主要是引起周邊感覺神經病變，然而，亦曾有嚴重周邊感覺及運動神經病變的通報案例。先前已有下列症狀(麻痺、腳或手疼痛或有灼痛感)和/或有周邊神經病變症狀的病人在接受VELCADE®治療時，可能會發生周邊神經病變惡化(包括≥第三級)。應監測病人是否出現以下症狀，例如：灼熱感、感覺過敏症、感覺麻痺、皮膚感覺異常、不舒服、神經性疼痛以及虛弱。在多發性骨髓瘤復發第三期試驗VELCADE® 皮下注射 vs 靜脈注射，有24%皮下注射病人及39%靜脈注射病人具≥第二級周邊神經病變。有6%皮下注射病人及15%靜脈注射病人具≥第三級周邊神經病變【請詳見(8.2)副作用/不良反應】。對於先前已有或具高風險周邊神經病變症狀的病人，可考慮一開始就使用VELCADE®皮下注射。

若病人發生周邊神經病變或是惡化，則應調整VELCADE®的劑量以及療程【請詳見(3.1.7)用法用量】。在VELCADE® vs. Dexamethasone的多發性骨髓瘤復發第三期試驗中，於劑量調整後，有48%具≥第二級周邊神經病變的病人有改善或是解決周邊神經病變問題。在多發性骨髓瘤的第二期試驗中，有73%因第二級或≥第三級周邊神經病變而停用的病人有改善或是解決周邊神經病變問題。在被套細胞淋巴瘤未有關於周邊神經病變之長期結果研究。

5.1.2 低血壓

低血壓(姿勢性、直立性以及未分類之低血壓)的發生率約為 8%【請詳見(8.2)副作用/不良反應】，這些事件在整個治療過程皆有發現。有昏厥病史、正在服用其他與低血壓有關的藥物以及有脫水現象的病人，發生低血壓的風險可能會升高。處理直立性或是姿勢性低血壓的方式包括降血壓藥物的調整、補充水分、以及投予礦物皮質酮(mineralocorticoids)和/或擬交感神經劑(sympathomimetics)。

5.1.3 心臟毒性

曾有急性發作或是惡化的鬱血性心衰竭以及剛發病的左心室射出率降低的通報案例，這些案例包含沒有左心室射出率降低危險因子的病人【請詳見(8.2)副作用/不良反應】。應經常監控有危險因子或是有心臟疾病的病人。在 VELCADE® vs. Dexamethasone 的多發性骨髓瘤復發試驗中，任何治療相關的心臟異常發生率，在 VELCADE®治療組為 8%，而在 Dexamethasone 治療組則為 5%。心臟衰竭事件(急性肺水腫、肺水腫、心臟衰竭、鬱血性心衰竭以及心原性休克)的發生率，在 VELCADE®治療組每項不良反應為≦1 %，而在 Dexamethasone 治療組心臟衰竭及鬱血性心衰竭為≦1%，其他不良反應(急性肺水腫、肺水腫以及心原性休克) 則沒有通報案例。另外，在臨床試驗中，亦曾有 QT 間隔延長的單獨發生事件，但其關聯性仍未明。

5.1.4 肺部毒性

在接受 VELCADE®治療的病人中，曾有急性呼吸窘迫症候群(ARDS)及病因不明的急性瀰漫滲透性肺部疾病，例如肺炎、間質性肺炎、肺部浸潤的通報案例，這些症狀有些曾導致病人死亡。

在一臨床試驗中，首兩位接受 Daunorubicin 及 VELCADE®合併連續輸注高劑量的 cytarabine(每天 2g/m²)來治療復發的急性骨髓性白血病病人，在治療初期即死於 ARDS。

給予 VELCADE®治療於本身無左心衰竭或是明顯肺部疾病的病人，仍曾有肺高血壓

的通報案例。
考慮停用 VELCADE®以詳細診斷評估新發生或是呈現惡化的心肺相關症狀。

5.1.5 可逆性後大腦白質病變症候群 Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES)

使用 VELCADE®治療的病人中，曾有 PRES (之前稱為 Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome (RPLS))的通報案例。PRES 為一種罕見、可逆性的神經系統異常，症狀包括癲癇、高血壓、頭痛、嗜睡、困惑、失明以及其他視覺與神經系統病症，常用的核磁共振腦部影像來確診。一旦病人出現 PRES 時，應立即停用 VELCADE®。目前對於先前罹患 PRES 的病人重新開始 VELCADE®治療的安全性尚未建立。

5.1.6 胃腸道毒性

使用 VELCADE®治療可能會引起噁心、腹瀉、便秘以及嘔吐【請詳見(8.2)副作用/不良反應】，有時需要使用止吐劑以及止瀉藥物治療。亦可能發生腸阻塞，應適時補充水分及電解質以預防脫水。若嚴重症狀時，應停用 VELCADE®。

5.1.7 血小板減少症 /嗜中性白血球缺乏症(Thrombocytopenia/Neutropenia)

VELCADE®與血小板減少症及嗜中性白血球缺乏症有關並依循一個有最低點的週期性循環，在每個療程之最後一次給藥時會最低，且通常在下一個週期前會恢復到治療前的數值。血小板及嗜中性白血球數目減少及恢復的循環性模式在多發性骨髓瘤與被套細胞淋巴瘤的研究中都具有一致性，且在治療療程中都沒有累積性的血小板減少或嗜中性白血球缺乏的證據。

在使用 VELCADE®治療期間應經常監測全血球計數(CBC)。每次投予 VELCADE®之前都應檢測血小板計數。發生血小板減少症時，應調整劑量/給藥時程【請詳見(3.1.6)用法用量】。曾有在 VELCADE®引發血小板減少症期間發生胃腸及腦內出血的報告。根據已發表的指引，應給予輸血及支持性照護為病人提供支持。

在針對 VELCADE®與 dexamethasone 進行比較的單一藥物、復發性多發性骨髓瘤研究中，所測得的平均血小板計數最低值約為基礎值的 40%。與治療前血小板計數相關之血小板減少症的嚴重度如表八所示。VELCADE®組中的出血事件(≥第 3 級)發生率為 2%，dexamethasone 組則為<1%。

表八: 在 VELCADE® vs. Dexamethasone 的多發性骨髓瘤復發試驗中，與治療前血小板計數有關的血小板減少症嚴重性

治療前 血小板計數*	病人數目 (N=331) ‡	血小板計數 <10,000/μL 的 病人人數(%)	血小板計數為 10,000 至 25,000/μL 的病人 人數(%)
≥75,000/μL	309	8 (3%)	36 (12%)
≥50,000/μL 至 <75,000/μL	14	2 (14%)	11 (79%)
≥10,000/μL 至 <50,000/μL	7	1 (14%)	5 (71%)

* 試驗基期之血小板計數需為 50,000/μL 方能參與試驗
‡ 遺失一位病人的試驗基期數據

如表十二所示，在針對先前未曾接受治療之被套細胞淋巴瘤病人合併使用 VELCADE®、rituximab、cyclophosphamide、doxorubicin及prednisone (VcR-CAP)治療的研究中，血小板減少症(≥第4級)的發生率為32%，在rituximab、

cyclophosphamide、doxorubicin、vincristine及prednisone (R-CHOP)治療組中則為1%。在VcR-CAP組中，出血事件(≥第3級)的發生率為1.7% (4例)，R-CHOP組則為1.2% (3例)。

有23%的VcR-CAP組病人及3%的R-CHOP組病人接受血小板輸注治療。

在VcR-CAP組中，嗜中性白血球缺乏症(≥第4級)的發生率為70%，R-CHOP組則為52%。在VcR-CAP組中，發燒性嗜中性白血球缺乏症(≥第4級)的發生率為5%，R-CHOP組則為6%。在VcR-CAP組中，接受骨髓生長因子支持治療的比率為78%，R-CHOP組則為61%。

5.1.8 腫瘤溶解症候群 (Tumor Lysis Syndrome)

在 VELCADE®治療曾被通報腫瘤溶解症候群。高風險的腫瘤溶解症候群病人在治療前具有高腫瘤負荷的特徵；對這類病人應密切監測及謹慎注意。

5.1.9 肝毒性

在同時併用多種藥物以及罹患嚴重疾病的病人中，曾有肝臟衰竭的通報案例；其他曾通報過的肝臟事件包括肝臟酵素增加、高膽紅素血症以及肝炎，應停用 VELCADE®來評估回復性，然而對這類病人再次投藥的相關資料卻仍有限。

5.1.10 血栓性微血管病變

在接受 VELCADE®治療之病人的上市後使用經驗中，曾有發生血栓性微血管病變(有時具有致命性)的病例報告，包括血栓性血小板減少性紫斑症/溶血性尿毒症候群(TTP/HUS)。應監視病人是否出現 TTP/HUS 的徵兆與症狀。如果懷疑發生此類病變，應停用 VELCADE®並進行評估。在 TTP/HUS 的診斷排除之後，可考慮重新開始使用 VELCADE®。目前並不確知對先前曾發生 TTP/HUS 的病人重新開始使用 VELCADE®治療的安全性。

5.1.11 胚胎毒性

依據作用機轉及動物實驗發現，投予 VELCADE®至懷孕母體會造成胚胎傷害。在器官發生期之懷孕兔子投與劑量大約 0.5 倍臨床劑量(1.3mg/m² 體表面積為基礎計算)的 Bortezomib 會發生著床後流產(post-implantation loss)及活胎數目下降。【請詳見(6.1)特殊族群注意事項】

應囑咐具有生育力的女性在接受 VELCADE®治療期間及直到接受治療後七個月內採取有效的避孕措施。應囑咐有女性伴侶之具生育能力的男性病人，在使用 VELCADE®治療期間及治療後四個月內採取有效的避孕措施。若已懷孕或即將懷孕的病人接受 VELCADE®治療，病人應該要被告知胎兒的潛在風險。【請詳見(6.1 及 6.3)特殊族群注意事項、(10.3.1)藥理特性】

6. 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

風險摘要

從 VELCADE®作用機制【請詳見(10.1)藥理特性】及動物試驗發現，對孕婦投予 VELCADE®可能會導致胎兒傷害。目前並無臨床試驗對懷孕婦女使用 VELCADE®被告知藥物相關的風險。。在兔子的試驗中，在低於臨床劑量下，bortezomib 會導致胚胎-胎兒死亡【請詳見(6.1)資料】。請告知懷孕婦女對胎兒有潛在的危險性。

無論母親的健康或使用藥物為何，懷孕期間的不良後果都會發生。對於重大出生缺陷及流產的估計風險目前仍未知。在美國總人口，臨床上確認懷孕的重大出生缺陷及流產的估計風險分別為 2-4%及 15-20%。

動物試驗的資料
對在器官發生期之大鼠及兔子進行之非臨床發育毒性試驗中，投與最高測試劑量(對於大鼠為 0.075 mg/kg(0.5 mg/m^2)；對於兔子則為 0.05 mg/kg(0.6 mg/m^2))發現 Bortezomib 並無致畸胎作用。這樣的劑量(以體表面積為基礎計算)大約是臨床劑量 1.3 mg/m^2 的 0.5 倍。
在兔子的試驗中，在低於臨床劑量下(以體表面積為基礎計算，大約是臨床劑量 1.3 mg/m^2 的 0.5 倍)，bortezomib 會導致胚胎-胎兒死亡。

對於在器官發生期之懷孕兔子投與 0.05mg/kg (0.6 mg/m^2)之 Bortezomib 會發生明顯的著床後流產(post-implantation loss)及活胎數目下降。此研究所獲得之存活胎兒亦顯示體重有顯著降低。

6.2 哺乳
風險摘要
目前還沒有相關數據證明 bortezomib 或其代謝物會出現在人類乳汁、被哺乳嬰兒受藥物的影響或是藥物對產生乳汁的作用。

由於許多藥物都會分泌至人類乳汁中而且被哺乳的嬰兒可能發生 VELCADE®的嚴重不良反應仍未知，應該告知接受 VELCADE®治療期間及接受治療後兩個月內的哺乳婦女應中斷授乳。

6.3 有生育能力的女性與男性
依據 VELCADE®作用機制及動物試驗發現，對孕婦投予 VELCADE®可能會導致胎兒傷害【**請詳見(6.1) 特殊族群注意事項**】。

懷孕測試
在投予 VELCADE®治療前，應對具有生育力的女性進行驗孕。

避孕
女性
告知具有生育力的女性，在投予 VELCADE®治療期間及投予最後一劑後七個月內應該使用有效的避孕措施。
男性
有女性伴侶之具生育能力的男性病人在使用 VELCADE®治療期間及投予最後一劑後四個月內應採取有效的避孕措施。

不孕
依據 VELCADE®作用機制及動物試驗發現，VELCADE®可能對男性或女性生育力有潛在的影響【**請詳見(10.3.1)藥理特性**】。

6.4 小兒
VELCADE®用於兒童病人的安全性及有效性尚未確定。

VELCADE®併用加強之再誘導性化療(reinduction chemotherapy)的療效及安全性已在一項單組、多中心、非隨機分組的合作小組試驗中，針對淋巴急性腫瘤(前趨 B 細胞急性淋巴性白血病 77%、T 細胞急性淋巴性白血病 16%，T 細胞淋巴胚細胞型淋巴

瘤[T-cell lymphoblastic lymphoma (LL)] 7%)之兒童及年輕成人病人進行評估，全部病人皆在初次診斷後 36 個月內復發。在 3 個區塊(block)使用有效的再誘導多重藥物化療療法。第 1 區塊的藥物包含 vincristine、prednisone、doxorubin 與 pegaspargase；第 2 區塊包含 cyclophosphamide、etoposide 與 methotrexate；第 3 區塊包含高劑量 cytosine arabinoside 與 asparaginase。1.3 mg/m^2 劑量的 VELCADE®以靜脈推注方式在第 1 區塊的第 1、4、8 及 11 天與第 2 區塊的第 1、4 及 8 天施打。總計有 140 位急性淋巴性白血病(ALL)或淋巴胚細胞型淋巴瘤(LL)病人登錄參與試驗並接受安全性評估。年齡中位數為 10 歲(範圍：1 至 26 歲)，57%為男性，70%為白人，14%為黑人，4%為亞洲人，2%為美國印第安人／阿拉斯加土著，1%為太平洋島民。

療效係針對以下預先指定的病人子群進行評估：試驗所收錄的前 60 位可評估的前 B 細胞急性淋巴性白血病病人(≦21 歲且於診斷後 36 個月內復發)。將第 36 天的完全緩解(Complete Remission)率與曾接受不含 VELCADE®之相同基礎療法(backbone therapy)的歷史對照組進行比較。無證據顯示添加 VELCADE®對完全緩解(Complete Remission)率有任何影響。

與使用不含 VELCADE®之基礎療法(backbone therapy)的歷史對照組相較，添加 VELCADE®至化療基礎療法時並無新的安全性顧慮。

兒童病人之體表面積(BSA)校正後的 bortezomib 清除率與成人相近。

6.5 老年人
復發之多發性骨髓瘤試驗納入 669 位病人，有 245 位(佔 37%)為 65 歲或以上之病人：125 位(佔 38%)為 VELCADE®組；而 120 位(佔 36%)為 Dexamethasone 組。相較於 Dexamethasone，VELCADE®用於≥ 65 歲病人有較長的到達疾病惡化時間中位數(median time to progression)以及反應持續時間中位數(median duration of response)[分別為 5.5 個月 *v.s.* 4.3 個月以及 8.0 個月 *v.s.* 4.9 個月]。在 VELCADE®組，年齡 ≥65 歲之可評估病人中有 40% (n=46) 為有反應(CR+PR)，相較於 Dexamethasone 組則只有 18% (n=21)。VELCADE®之第 3 級和第 4 級不良事件發生率對於≤50 歲、51 至 64 歲及≥65 歲的病人分別為 64%、78%及 75%。【**請詳見(8.2)副作用/不良反應及(12.1)臨床試驗資料**】
未觀察到 VELCADE®用於≥65 歲和較年輕的病人在安全性或療效上有整體差異；但不能排除某些年紀較大的病人會有較高的感受性。

6.6 肝功能不全
對輕度肝功能不全(總膽紅素≤1 x ULN 且 AST > ULN，或總膽紅素>1 至 1.5 x ULN 且 AST 為任意值)的病人，並不建議調整起始劑量。中度(總膽紅素≧1.5 至 3 x ULN 且 AST 為任意值)及嚴重(總膽紅素＞3 x ULN 且 AST 為任意值)肝功能不全病人的 Bortezomib 曝藥量會增加。對中度或嚴重肝功能不全的病人，應降低起始劑量。【**請詳見(3.1.8)用法用量、(11)藥物動力學特性**】

6.7 腎功能不全
對腎功能不全的病人，並不建議調整 VELCADE®的起始劑量。對須接受透析治療的病人，應在透析程序完成之後再投予 VELCADE®。【**請詳見(11)藥物動力學特性**】

6.8 其他族群

糖尿病病人

臨床試驗中，接受口服降血糖藥物之糖尿病病人曾通報過低血糖及高血糖。服用口服降血糖藥物之病人接受 VELCADE®治療時，可能需要密切的監控其血糖濃度及調整降血糖用藥之劑量。

7. 藥物交互作用

7.1 其他藥物對 VELCADE®的影響

強效 CYP3A4 誘導劑

與強效 CYP3A4 誘導劑併用會降低 bortezomib 的曝藥量【請詳見(11)藥物動力學特性】，這可能會導致 VELCADE®的療效降低。應避免與強效 CYP3A4 誘導劑併用。

強效 CYP3A4 抑制劑

與強效 CYP3A4 抑制劑併用會增加 Bortezomib 曝藥量【請詳見(11)藥物動力學特性】，這可能會升高發生 VELCADE®毒性反應的風險。因此，當 Bortezomib 與強效 CYP3A4 抑制劑併用時應密切監測病人的 Bortezomib 毒性徵狀及考慮減低 Bortezomib 的劑量。

7.2 與 VELCADE®不會發生具臨床意義之交互作用的藥物

將 VELCADE®與 dexamethasone、omeprazole 或 melphalan 併用並合併投予 prednisone 時，並未發現任何具臨床意義的藥物交互作用【請詳見(11)藥物動力學特性】。

8. 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

下列具臨床意義的藥物不良反應亦會在本仿單中的其他說明段討論：

- 周邊神經病變【請詳見(5.1.1)警語及注意事項】
- 低血壓【請詳見(5.1.2)警語及注意事項】
- 心臟毒性【請詳見(5.1.3)警語及注意事項】
- 肺部毒性【請詳見(5.1.4)警語及注意事項】
- 可逆性後大腦白質病變症候群【請詳見(5.1.5)警語及注意事項】
- 胃腸道毒性【請詳見(5.1.6)警語及注意事項】
- 血小板減少症(Thrombocytopenia)/嗜中性白血球缺乏症(Neutropenia)【請詳見(5.1.7)警語及注意事項】
- 腫瘤溶解症候群(Tumor Lysis Syndrome)【請詳見(5.1.8)警語及注意事項】
- 肝毒性【請詳見(5.1.9)警語及注意事項】
- 血栓性微血管病變【請詳見(5.1.10)警語及注意事項】

8.2 臨床試驗經驗

由於臨床試驗是在廣泛的條件及情況下執行，在藥物的臨床試驗中所觀察到的不良反應發生率並不能直接與其他藥物臨床試驗的發生率作比較，而且也可能無法反映到實際臨床上觀察到的發生率。

先前未治療的多發性骨髓瘤病人之臨床試驗摘要

【表九】說明了在一項前瞻性隨機試驗中，340 名先前未曾接受多發性骨髓瘤治療的病人，接受靜脈給予的 VELCADE®(1.3mg/m²)且合併使用 Melphalan(9 mg/m²) 和 Prednisone(60 mg/m²)的安全性資料。

VELCADE®合併使用 Melphalan/Prednisone 的安全性資料與已知的 VELCADE®及

Melphalan/Prednisone 的安全性資料一致。

表九：先前未接受過治療之多發性骨髓瘤試驗中，極為常見之第 3 級和≥第 4 級強度的不良事件(於 VELCADE®, Melphalan & Prednisone 治療組中發生率≥10%)

身體系統	VELCADE®, Melphalan & Prednisone (N=340) 總數	毒性級數，n(%)		Melphalan & Prednisone (N=337) 總數	毒性級數，n(%)	
不良事件	n(%)	3	≥4	n(%)	3	≥4
血液及淋巴系統異常						
血小板減少症	164(48)	60(18)	57(17)	140(42)	48(14)	39(12)
嗜中性白血球缺乏症	160(47)	101(30)	33(10)	143(42)	77(23)	42(12)
貧血	109(32)	41(12)	4(1)	156(46)	61(18)	18(5)
白血球減少症	108(32)	64(19)	8(2)	93(28)	53(16)	11(3)
淋巴球減少症	78(23)	46(14)	17(5)	51(15)	26(8)	7(2)
胃腸異常						
噁心	134(39)	10(3)	0	70(21)	1(<1)	0
腹瀉	119(35)	19(6)	2(1)	20(6)	1(<1)	0
嘔吐	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
神經系統異常						
周邊神經病變*	156(46)	42(12)	2(1)	4(1)	0	0
神經痛(Neuralgia)	117(34)	27(8)	2(1)	1(<1)	0	0
皮膚感覺異常 (paresthesia)	42(12)	6(2)	0	4(1)	0	0
一般性異常及投藥部位反應						
疲勞	85(25)	19(6)	2(1)	48(14)	4(1)	0
無力(Asthenia)	54(16)	18(5)	0	23(7)	3(1)	0
發熱	53(16)	4(1)	0	19(6)	1(<1)	1(<1)
感染						
帶狀疱疹(Herpes Zoster)	39(11)	11(3)	0	9(3)	4(1)	0
代謝及營養異常						
厭食症	64(19)	6(2)	0	19(6)	0	0
皮膚及皮下組織異常						
疹	38(11)	2(1)	0	7(2)	0	0
精神異常						
失眠	35(10)	1(<1)	0	21(6)	0	0

* 代表無法分類周邊神經病變的最高等級

復發的多發性骨髓瘤隨機試驗

以下的安全性資料以及【表十】為在復發的多發性骨髓瘤病人臨床試驗中，曝露於 VELCADE®(n=331)或 Dexamethasone(n=332)所觀察到的情形。在三週療程(21 天療

程)的前兩週，VELCADE®以每週兩次、1.3mg/m² 的劑量靜脈注射投予，在經過 8 個 21 天的療程後，病人繼續依每週的治療時程，接受 3 個為期 35 天的療程。治療期最長可達 11 個療程(9 個月)，平均治療期則為 6 個療程(4.1 個月)，病人須有可見的疾病且接受過 1~3 種治療方可納入試驗，納入病人的年齡無上限。肌酐酸清除率可低至 20ml/min 且膽紅素範圍可高至正常上限值的 1.5 倍，整體不良事件發生率並無性別及年齡上的差異，且大部分病人為白種人。**【請詳見(12.1)臨床試驗資料】**

在 331 名接受 VELCADE®治療的病人中，最常被通報(>20%)的不良事件為噁心(52%)、腹瀉(52%)、疲勞(39%)、周邊神經病變(35%)、血小板過低(33%)、便秘(30%)、嘔吐(29%)及厭食(21%)。332 名 Dexamethasone 治療組的病人最常被通報(>20%)的不良事件包括疲勞(25%)。有 8%的 VELCADE®治療組病人發生第 4 級的不良事件，最常見的毒性反應有血小板減少症(4%)及嗜中性白血球缺乏症(2%)。有 9%的 Dexamethasone 治療組病人發生第 4 級的不良事件，全部 Dexamethasone 相關第 4 級的不良事件低於 1%。

復發的多發性骨髓瘤試驗中導致中斷治療的事件及嚴重不良事件 (SAEs)

嚴重不良事件的定義為只要有死亡、危及生命、需要住院或須延長住院時間、導致明顯殘疾、或是屬於重要的醫療事件者。總共有 80 位(24%)VELCADE®治療組的病人在試驗中發生嚴重不良事件，Dexamethasone 治療組的病人亦然(83 位(25%))。在 VELCADE®治療組中，最常被通報的嚴重不良事件有腹瀉(3%)、脫水、帶狀疱疹、發熱、噁心、嘔吐、呼吸困難及血小板過低(各佔 2%)。在 Dexamethasone 治療組中，最常被通報的嚴重不良事件有肺炎(4%)、高血糖(3%)、發燒以及精神異常(各佔 2%)。

總共有 145 位病人因發生被試驗主持人評估為與藥物相關的不良事件而退出試驗(331 位 VELCADE®治療組病人中有 84 位(25%)，而 332 位 Dexamethasone 治療組病人中有 61 位(18%))。在 331 名 VELCADE®治療組病人中，最常被通報導致退出試驗且與藥物相關的不良事件為周邊神經病變(8%)。在 332 名 Dexamethasone 治療組病人中，最常被通報導致退出試驗且與藥物相關的不良事件為精神異常以及高血糖(各為 2%)。

在復發的多發性骨髓瘤試驗中，有四件死亡案例被認為與 VELCADE®有關：心因性休克、呼吸功能不足、鬱血性心衰竭及心搏停止各 1 件。有四件死亡案例被認為與 dexamethasone 有關：2 件為敗血症，1 件為細菌性腦膜炎，而 1 件為在家猝死。

在復發多發性骨髓瘤 VELCADE® vs. Dexamethasone 的試驗中最常被通報的不良事件

在復發的多發性骨髓瘤試驗中最常被通報的不良事件列於【表十】，包括在 VELCADE®治療組中，所有發生率≥10%的不良事件。

表十：在復發多發性骨髓瘤 VELCADE® vs. Dexamethasone 的試驗中最常被通報之第 3 級和第 4 級不良事件(於 VELCADE®治療組中發生率≥10%)(N=663)

	治療組					
	VELCADE®(n=331)[n(%)]			Dexamethasone(n=332)[n(%)]		
不良事件	所有事件	第 3 級事件	第 4 級事件	所有事件	第 3 級事件	第 4 級事件
任何不良事件	324(98)	193(58)	28(8)	297(89)	110(33)	29(9)
噁心	172(52)	8(2)	0	31(9)	0	0
未分類之腹瀉	171(52)	22(7)	0	36(11)	2(<1)	0
疲勞	130(39)	15(5)	0	82(25)	8(2)	0
周邊神經病變*	115(35)	23(7)	2(<1)	14(4)	0	1(<1)
血小板減少症	109(33)	80(24)	12(4)	11(3)	5(2)	1(<1)
便秘	99(30)	6(2)	0	27(8)	1(<1)	0
未分類之嘔吐	96(29)	8(2)	0	10(3)	1(<1)	0
厭食	68(21)	8(2)	0	8(2)	1(<1)	0
發燒(Pyrexia)	66(20)	2(<1)	0	21(6)	3(<1)	1(<1)
皮膚感覺異常	64(19)	5(2)	0	24(7)	0	0
未分類之貧血	63(19)	20(6)	1(<1)	21(6)	8(2)	0
未分類之頭痛	62(19)	3(<1)	0	23(7)	1(<1)	0
嗜中性白血球缺乏症	58(18)	37(11)	8(2)	1(<1)	1(<1)	0
未分類之疹	43(13)	3(<1)	0	7(2)	0	0
未分類之食慾降低	36(11)	0	0	12(4)	0	0
未分類之呼吸困難	35(11)	11(3)	1(<1)	37(11)	7(2)	1(<1)
未分類之腹痛	35(11)	5(2)	0	7(2)	0	0
衰弱	34(10)	10(3)	0	28(8)	8(2)	0

* 代表最高等級

第 2 期，開放性、復發的多發性骨髓瘤延伸試驗的安全性經驗

在第 2 期延伸性試驗中的 63 位病人，並未觀察到延長的 VELCADE®治療有新的累積性或新的長期毒性。這些病人的總治療時間為 5.3 至 23 個月，這包括在先前的 VELCADE®試驗中以 VELCADE®治療的時間。**【請詳見(12.1)臨床試驗資料】**

皮下 vs.靜脈注射 VELCADE® 的第 3 期、開放性、復發的多發性骨髓瘤研究的安全性經驗

有一個以 1.3mg/m² 建議劑量進行的第 3 期研究評估 VELCADE®皮下注射的安全性和有效性。這是一個有 222 位復發之多發性骨髓瘤病人的皮下 vs.靜脈注射 VELCADE®隨機、對照研究。下述的安全性數據和【表十一】為曝露於 VELCADE® 皮下注射(N=147)或 VELCADE®靜脈注射(N=74)的資料**【請詳見(12.1)臨床試驗資料】**。

表十一：在皮下 vs.靜脈注射 VELCADE®的復發多發性骨髓瘤研究(N=221)中，最常被通報之第 3 級和≧第 4 級不良事件(發生率≥10%)

	皮下注射 (N=147)			靜脈注射 (N=74)		
身體系統	總數	毒性等級，n(%)		總數	毒性等級，n(%)	
不良事件	n(%)	3	≧4	n(%)	3	≧4
血液和淋巴系統異常						
貧血	28(19)	8(5)	0	17(23)	3(4)	0
白血球減少	26(18)	8(5)	0	15(20)	4(5)	1(1)
嗜中性白血球缺乏症	34(23)	15(10)	4(3)	20(27)	10(14)	3(4)
血小板減少症	44(30)	7(5)	5(3)	25(34)	7(9)	5(7)
腸胃異常						
腹瀉	28(19)	1(1)	0	21(28)	3(4)	0

噁心	24(16)	0	0	10(14)	0	0
嘔吐	13(9)	3(2)	0	8(11)	0	0
一般異常和投藥部位反應						
虛弱	10(7)	1(1)	0	12(16)	4(5)	0
疲勞	11(7)	3(2)	0	11(15)	3(4)	0
發燒	18(12)	0	0	6(8)	0	0
神經系統異常						
神經痛	34(23)	5(3)	0	17(23)	7(9)	0
周邊神經病變*	55(37)	8(5)	1(1)	37(50)	10(14)	1(1)

備註：安全性資料：147 位病人接受皮下注射，74 位病人接受靜脈注射，這些病人都接受至少 1 劑的研究藥物。
*代表 MedDRA 最高等級。

皮下和靜脈注射治療組的安全性數據大致相同。但有些≧第 3 級的不良事件發生率在兩組間卻有差異。通報差距≧5%的有神經痛(皮下注射 3% vs.靜脈注射 9%)、周邊神經病變(皮下注射 6% vs.靜脈注射 15%)、嗜中性白血球缺乏症(皮下注射 13% vs.靜脈注射 18%)和血小板減少症(皮下注射 8% vs.靜脈注射 16%)。
有 6%的皮下注射組病人將局部反應(大多為發紅)通報為不良事件，僅有 2 位(1%)病人通報有嚴重的反應，其中一例為搔癢，另一例為發紅。局部反應造成一位病人降低注射濃度以及另一位病人停藥。局部反應事件消除的中位數時間為 6 天。
有 31%的皮下注射組病人因藥物相關不良事件而降低劑量，而靜脈注射治療組則為 43%。最常見導致降低劑量的不良事件包括周邊感覺神經病變(皮下注射治療組 17% vs.靜脈注射治療組 31%)和神經痛(皮下注射治療組 11% vs.靜脈注射治療組 19%)。

在皮下 vs.靜脈注射 VELCADE® 的復發之多發性骨髓瘤試驗中，導致中斷治療的事件及嚴重不良事件(SAEs)

皮下(20%)和靜脈注射(19%)治療組有相似的嚴重不良事件發生率。最常被皮下注射治療組通報的嚴重不良事件為肺炎和發燒(各佔 2%)。而最常被靜脈注射治療組通報的嚴重不良事件則為肺炎、腹瀉、周邊感覺神經病變(各佔 3%)。
在皮下注射治療組有 27 位(18%)病人因藥物相關的不良事件而終止試驗，而在靜脈注射治療組則為 17 位(23%)。在皮下注射治療組的 147 位病人中，最常被通報導致終止試驗的藥物相關事件為周邊感覺神經病變(5%)和神經痛(5%)。而在靜脈注射治療組的 74 位病人中，最常被通報導致終止試驗的藥物相關事件為周邊感覺神經病變(9%)和神經痛(9%)。
有皮下注射治療組的 2 位病人 (1%) 及在靜脈注射治療組的 1 位病人 (1%)被通報為因藥物相關不良反應事件而導致死亡。在皮下注射治療組，其死亡原因為 1 位為肺炎及 1 位為猝死。在靜脈注射治療組，此位病人死亡原因為冠狀動脈供血不足。

針對先前未曾接受治療之被套細胞淋巴瘤病人所進行之臨床試驗的安全性經驗

表十二所列為 240 位先前未曾接受治療的被套細胞淋巴瘤病人在一項前瞻性隨機分組研究中接受靜脈注射 VELCADE® (1.3 mg/m²)合併 rituximab (375 mg/m²)、cyclophosphamide (750 mg/m²)、doxorubicin (50 mg/m²)及 prednisone (100 mg/m²) (VcR-CAP)治療的安全性資料。
有 31%的 VcR-CAP 組病人及 23%的對照組(rituximab、cyclophosphamide、doxorubicin、vincristine 及 prednisone [R-CHOP])治療組病人被通報發生感染，包括肺炎(主要選用術語) (VcR-CAP 組 8%，R-CHOP 組 5%)。

表十二：在針對先前未曾接受治療之被套細胞淋巴瘤病人所進行的試驗中，最常通報的第3級與≥第4級的不良反應(≥ 5%)

	VcR-CAP (n=240)			R-CHOP (n=242)		
身體系統 不良反應	所有等級 n (%)	毒性等級 3 n (%)	毒性等級 ≥4 n (%)	所有等級 n (%)	毒性等級 3 n (%)	毒性等級 ≥4 n (%)
血液和淋巴系統異常						
嗜中性白血球缺乏症	209 (87)	32 (13)	168 (70)	172 (71)	31 (13)	125 (52)
白血球減少症	116 (48)	34 (14)	69 (29)	87 (36)	39 (16)	27 (11)
貧血	106 (44)	27 (11)	4 (2)	71 (29)	23 (10)	4 (2)
血小板減少症	172 (72)	59 (25)	76 (32)	42 (17)	9 (4)	3 (1)
發燒性嗜中性白血球缺乏症	41 (17)	24 (10)	12 (5)	33 (14)	17 (7)	15 (6)
淋巴球減少症	68 (28)	25 (10)	36 (15)	28 (12)	15 (6)	2 (1)
神經系統異常						
周邊神經病變*	71 (30)	17 (7)	1 (<1)	65 (27)	10 (4)	0
感覺遲鈍	14 (6)	3 (1)	0	13 (5)	0	0
皮膚感覺異常	14 (6)	2 (1)	0	11 (5)	0	0
神經痛	25 (10)	9 (4)	0	1 (<1)	0	0
全身性異常與投藥部位症狀						
疲倦	43 (18)	11 (5)	1 (<1)	38 (16)	5 (2)	0
發燒	48 (20)	7 (3)	0	23 (10)	5 (2)	0
虛弱	29 (12)	4 (2)	1 (<1)	18 (7)	1 (<1)	0
周邊水腫	16 (7)	1 (<1)	0	13 (5)	0	0
胃腸道異常						
噁心	54 (23)	1 (<1)	0	28 (12)	0	0
便秘	42 (18)	1 (<1)	0	22 (9)	2 (1)	0
口炎	20 (8)	2 (1)	0	19 (8)	0	1 (<1)
腹瀉	59 (25)	11 (5)	0	11 (5)	3 (1)	1 (<1)
嘔吐	24 (10)	1 (<1)	0	8 (3)	0	0
腹脹	13 (5)	0	0	4 (2)	0	0
感染與寄生蟲侵染						
肺炎	20 (8)	8 (3)	5 (2)	11 (5)	5 (2)	3 (1)
皮膚與皮下組織異常						
禿髮	31 (13)	1 (<1)	1 (<1)	33 (14)	4 (2)	0
代謝與營養異常						
高血糖	10 (4)	1 (<1)	0	17 (7)	10 (4)	0
食慾降低	36 (15)	2 (1)	0	15 (6)	1 (<1)	0
血管異常						
高血壓	15 (6)	1 (<1)	0	3 (1)	0	0
精神異常						
失眠	16 (7)	1 (<1)	0	8 (3)	0	0

關鍵字：R-CHOP=rituximab、cyclophosphamide、doxorubicin、vincristine及prednisone；VcR-CAP=VELCADE®、rituximab、cyclophosphamide、doxorubicin及prednisone。
*代表無法分類之周邊神經病變的最高等級

在VcR-CAP組中，帶狀疱疹的發生率為4.6%，R-CHOP組則為0.8%。在臨床試驗計畫書修訂後常規給予預防性的抗病毒藥物治療。在≥第3級之出血事件方面，2組發生率相當(VcR-CAP組有4位病人，R-CHOP組有3位病人)。在VcR-CAP組中，所有≥第3級的出血事件最後都完全緩解，無後遺症。

有8%的VcR-CAP組病人及6%的R-CHOP組病人因發生不良反應而停止治療。在VcR-CAP組中，最常通報的導致停止治療的不良反應為周邊感覺神經病變(1%；3位病人)。在R-CHOP組中，最常通報的導致停止治療的不良反應為發燒性嗜中性白血球缺乏症(<1%；2位病人)。

安全性的整合性摘要(復發的多發性骨髓瘤以及被套細胞淋巴瘤)

將先前已治療的多發性骨髓瘤(N=1008)和被套細胞淋巴瘤(N=155)共 1163 位受試者的第 2 和第 3 期 VELCADE®單獨治療(為期 2 週、每週兩次、1.3 mg/m²/dose 並接續一個為期 10 天的休息期)研究所得之安全性資料加以整合並製表。此分析並不包含皮下 vs.靜脈注射 VELCADE®的第 3 期、開放性、復發的多發性骨髓瘤研究數據。在這些整合的試驗中，VELCADE®對於多發性骨髓瘤及被套細胞淋巴瘤病人的安全性是相似的。

在整合性的分析中，最常通報的(>20%)不良事件為噁心(49%)、腹瀉(46%)、虛弱狀態(包括疲勞(41%)及衰弱(11%))、周邊神經病變(38%)、血小板減少症(32%)、嘔吐(28%)、便秘(25%)及發燒(21%)。百分之十一(11%)的病人經歷過至少 1 次之第 4 級的毒性反應，最常見的是血小板減少症(4%)及嗜中性白血球缺乏症(2%)。

在第 2 期復發的多發性骨髓瘤研究數據，當 VELCADE®靜脈給予時，有 5%被通報發生局部皮膚刺激反應，但 VELCADE®外溢與造成組織損傷並無關聯性。

在安全性的整合性摘要中，導致中斷治療的事件及嚴重不良事件(SAEs)

在臨床試驗中，總共有 26%的病人發生嚴重不良事件。最常通報的嚴重不良事件包括腹瀉、嘔吐及發燒(各佔 3%)及噁心、脫水及血小板減少症(各佔 2%)及肺炎、呼吸困難、周邊神經病變及帶狀疱疹(各佔 1%)。

有 22%的病人發生試驗主持人認定為與藥物有關並導致中途退出試驗的不良反應。中途退出試驗的原因包括周邊神經病變(8%)及疲勞、血小板減少症和腹瀉(各佔 2%)。

總共有 2%的病人死亡，而被試驗主持人認定為可能與試驗藥物有關的死因包括：心搏停止、鬱血性心衰竭、呼吸衰竭、腎衰竭、肺炎及敗血症。

在安全性的整合性摘要中，最常被通報的不良事件

【表十三】列出最常見的不良事件，其中包括了所有發生率≥10%的不良事件。在沒有隨機分配對照組的情況下，通常無法分辨不良事件是藥物所造成的或只是反應病人的潛在疾病。請詳見隨後在特殊不良反應的討論。

表十三：在使用 1.3mg/m² 的劑量於復發的多發性骨髓瘤及被套細胞淋巴瘤試驗之整合性分析中最常被通報(全部組別的發生率皆≥10%)的不良事件(N=1163)

	所有病人 (N=1163)		多發性骨髓瘤 (N=1008)		被套細胞淋巴瘤 (N=155)	
不良事件	所有事件	≥第 3 級	所有事件	≥第 3 級	所有事件	≥第 3 級
噁心	567(49)	36(3)	511(51)	32(3)	56(36)	4(3)
未分類之腹瀉	530(46)	83(7)	470(47)	72(7)	60(39)	11(7)
疲勞	477(41)	86(7)	396(39)	71(7)	81(52)	15(10)
周邊神經病變*	443(38)	129(11)	359(36)	110(11)	84(54)	19(12)
血小板減少症	369(32)	295(25)	344(34)	283(28)	25(16)	12(8)
未分類之嘔吐	321(28)	44(4)	286(28)	40(4)	35(23)	4(3)
便祕	296(25)	17(1)	244(24)	14(1)	52(34)	3(2)
發燒 (Pyrexia)	249(21)	16(1)	233(23)	15(1)	16(10)	1(<1)
厭食	227(20)	19(2)	205(20)	16(2)	22(14)	3(2)
未分類之貧血	209(18)	65(6)	190(19)	63(6)	19(12)	2(1)
未分類之頭痛	175(15)	8(<1)	160(16)	8(<1)	15(10)	0
嗜中性白血球缺乏症	172(15)	121(10)	164(16)	117(12)	8(5)	4(3)
未分類之疹	156(13)	8(<1)	120(12)	4(<1)	36(23)	4(3)
皮膚感覺異常	147(13)	9(<1)	136(13)	8(<1)	11(7)	1(<1)
頭暈(排除眩暈)	129(11)	13(1)	101(10)	9(<1)	28(18)	4(3)
衰弱	124(11)	31(3)	106(11)	28(3)	18(12)	3(2)

* 代表無法分類之周邊神經病變的最高等級

從第 2、3 期復發的多發性骨髓瘤及第 2 期復發的被套細胞淋巴瘤試驗中所挑選的不良事件(Adverse Events)之敘述

胃腸道事件

總共有 75%的病人發生至少一次的胃腸道疾病。最常見的胃腸道疾病包括噁心、腹瀉、便秘、嘔吐及食慾低落。其他胃腸道疾病包括消化不良(dyspepsia)及味覺障礙(dysgeusia)。發生第 3 級胃腸道事件的病人有 14%；發生≥第 4 級事件的病人則有≦1%。被認為是嚴重胃腸道事件的病人佔 7%。有 4%的病人因為胃腸道事件而中途退出。相較於被套細胞淋巴瘤的病人(36%)，噁心更常被多發性骨髓瘤的病人(51%)通報。

血小板減少症

在臨床試驗中，VELCADE®相關的血小板減少症之特徵為每次療程(treatment cycle)之給藥期間(第 1 至第 11 天)血小板計數值會減少，而在 10 天的休息期間時會回復至試驗基期。總體而言，有 32%的病人曾通報過血小板減少症。第 3 級血小板減少症的病人佔 22%，≥第 4 級的病人佔 4%，嚴重程度的病人佔 2%，而事件會導致 VELCADE®治療中斷的病人則佔 2%【**請詳見(5.1.7)警語及注意事項**】。相較於被套細胞淋巴瘤的病人(16%)，血小板減少症更常被多發性骨髓瘤的病人(34%)通報。相較於被套細胞淋巴瘤的病人(8%)，≥第 3 級之血小板減少症在多發性骨髓瘤病人(28%)的發生率也較高。

周邊神經病變

總體而言，有38%的病人發生周邊神經病變。第3級周邊神經病變的病人佔11%，而≥第4級的病人則<1%。百分之八(8%)的病人因為周邊神經病變而導致VELCADE®治療中斷。相較於多發性骨髓瘤的病人(36%)，周邊神經病變在被套細胞淋巴瘤病人(54%)的發生率較高。

在VELCADE® vs dexamethasone 第3期復發的多發性骨髓瘤試驗中，在62位使用VELCADE®治療並發生≥第2級周邊神經病變且已劑量調整的病人中有48%的病人從第一次發生到改善或痊癒的中位數為3.8個月。

在第2期復發的多發性骨髓瘤試驗中，在30位為第2級並導致中途退出試驗或≥第3級周邊神經病變的病人，有73%通報為有改善或痊癒，從最後一次VELCADE®給藥後，其改善一級或以上的中位數時間為47天。

低血壓

以VELCADE®治療病人的低血壓(姿勢性低血壓、直立性低血壓及未分類之低血壓)發生率為8%。大多數病人的低血壓為第1級或第2級，2%為第3級而≥第4級則<1%。百分之二(2%)的病人低血壓被通報為嚴重不良反應(SAE)，有1%因為低血壓而中途退出試驗。低血壓的發生率在多發性骨髓瘤(8%)和被套細胞淋巴瘤(9%)的病人相似。此外，有<1%的病人發生低血壓和昏厥的情形。

嗜中性白血球缺乏症

於每次療程之VELCADE®給藥期間(第1至第11天)會有嗜中性白血球計數減少以及在10天的休息期時會回復至試驗基期的情形。總體而言，有15%的病人會發生嗜中性白血球缺乏症，而第3級的病人佔8%，≥第4級的病人佔2%。有<1%的病人將嗜中性白血球缺乏症通報為嚴重事件，而且有<1%的病人因而中途退出試驗。相較於被套細胞淋巴瘤的病人(5%)，嗜中性白血球缺乏症在多發性骨髓瘤病人(16%)的發生率較高。相較於被套細胞淋巴瘤的病人(3%)，≥第3級嗜中性白血球缺乏症在多發性骨髓瘤病人(12%)的發生率也較高。

虛弱狀態(症勞 Fatigue、倦怠 Malaise、衰弱 Weakness)

54%的病人曾通報有虛弱的狀態。疲勞的病人有7%為第三級，而≥第4級則<1%。虛弱的病人有2%為第3級，而≥第4級則<1%。百分之二(2%)的病人因為疲勞及<1%則因衰弱和虛弱而中斷治療。有53%的多發性骨髓瘤病人及59%的被套細胞淋巴瘤病人通報過虛弱狀態。

發燒(Pyrexia)

有21%的病人將發燒(>38°C)通報為不良事件。第3級的事件佔1%，而≥第4級者則<1%。將發燒通報為嚴重不良事件者佔3%的病人，而有<1%的病人因此而導致VELCADE®治療中斷。相較於被套細胞淋巴瘤的病人(10%)，發燒的發生率在多發性骨髓瘤的病人(23%)較高。≥第3級發燒的發生率在多發性骨髓瘤的病人為1%，在被套細胞淋巴瘤的病人則為<1%。

疱疹病毒感染(Herpes Virus Infection)

以VELCADE®治療的受試者應考慮使用預防性抗病毒療法。於先前未治療及復發的多發性骨髓瘤之隨機分配臨床試驗中，相較於對照組(3至4%)，帶狀疱疹(herpes zoster)的再活化在VELCADE®治療組(範圍為6至11%)的受試者更常發生。以VELCADE®治療的受試者有1至3%可見到單純疱疹(Herpes simplex)，而對照組則為1至3%。於先前未治療的多發性骨髓瘤臨床試驗的VELCADE®、Melphalan加Prednisone組中，帶狀疱疹病毒再活化在接受預防性抗病毒療法之受試者中的發生率(3%)要低於未接受預防性抗病毒療法的受試者(17%)。

復發性多發性骨髓瘤的再度治療

有一項單一試驗組之臨床試驗曾針對130位復發性多發性骨髓瘤病人評估再度使用靜脈注射VELCADE®治療的安全性與療效。這項試驗中病人的安全性概況與已知接受VELCADE®治療之復發性多發性骨髓瘤病人中的已知安全性概況(如表十、十一及十三所示)大致相同；再度治療期間並未發現任何累積毒性。最為常見的藥物不良反應為血小板減少症，發生率為52%。≥第3級之血小板減少症的發生率為24%。周邊神經病變的發生率為28%，≥第3級之周邊神經病變的發生率為6%。嚴重不良反應的發生率為12.3%。最常通報的嚴重不良反應為血小板減少症(3.8%)、腹瀉(2.3%)、以及帶狀疱疹與肺炎(各為1.5%)。

有13%的病人因發生不良反應而停止治療。停止治療的原因包括周邊神經病變(5%)與腹瀉(3%)。

有兩個死亡病例發生於投予最後一劑VELCADE®的30天內被認定和VELCADE®相關；其中一例是腦血管意外病人，另一例是敗血症病人。

臨床試驗中其他額外之不良事件

下列臨床上重要的嚴重不良事件(SAEs)是之前未提及但亦通報自以VELCADE®單獨或合併其他化學療法治療之臨床試驗的病人。這些臨床試驗的對象是血液惡性腫瘤及實質固態瘤的病人。

血液及淋巴系統異常： 貧血、泛發性血管內血液凝固症(Disseminated intravascular coagulation)、嗜中性白血球低下合併發燒、淋巴球過低症(lymphopenia)、白血球過低症

心臟異常： 心絞痛、惡性心房纖維顫動、心房撲動、心搏過慢、竇性閉止、心臟澱粉樣變(cardiac amyloidosis)、完全性房室傳導阻滯(complete atrioventricular block)、心肌缺血、心肌梗塞、心包炎(pericarditis)、心包膜積水(pericardial effusion)、尖端扭轉類型的心律不整(Torsades de pointes)、心室心搏過速

耳朵及迷路異常： 聽力缺損、眩暈

眼睛異常：複視及視力模糊、結膜感染、刺激性疼痛

胃腸道異常： 腹痛、腹水、吞嚥困難、糞便阻塞、腸胃炎、出血性胃炎、咯血、出血性十二指腸炎、麻痺性腸阻塞(ileus paralytic)、大腸阻塞、麻痺性腸阻塞(paralytic intestinal obstruction)、腹膜炎、小腸阻塞、大腸穿孔、口腔炎、血便(melena)、急性胰臟炎、口腔黏膜紫斑(oral mucosal petechiae)、胃食道逆流

一般性異常及投藥部位反應： 寒顫、水腫、周邊水腫、注射部位紅斑、神經痛(neuralgia)、注射部位疼痛、刺激性、倦怠、靜脈炎

肝膽異常： 膽汁鬱積(Cholestasis)、肝臟出血、高膽紅素血症(hyperbilirubinemia)、肝門靜脈栓塞、肝炎、肝衰竭

免疫系統異常： 過敏性反應、藥物過敏、免疫複合體媒介性過敏、血管性水腫、喉頭水腫

感染： 支氣管炎、麴菌症(Aspergillosis)、菌血症、泌尿道感染、疱疹病毒感染、李斯特菌症(listeriosis)、鼻咽炎、肺炎、呼吸道感染、敗血性休克、弓蟲症(toxoplasmosis)、口腔念珠菌症、鼻竇炎、導管相關性感染症

受傷、毒性及流程併發症： 導管相關性併發症、骨折、硬腦膜下血腫(subdural hematoma)

檢驗數據： 體重減少

代謝及營養異常： 脫水、低血鈣症、高尿酸血症、低血鉀症、高血鉀症、低血鈉症、高血鈉症

骨骼肌肉及結締組織異常：關節痛、背痛、骨痛、肌痛、四肢痛
神經系統異常：運動失調(Ataxia)、昏迷、頭暈、發音困難(dysarthria)、感覺異常、自律神經機能障礙(dysautonomia)、腦病變(encephalopathy)、腦性麻痺(cranial palsy)、癲癇大發作、頭痛、出血性中風、運動功能障礙、神經痛、脊柱壓迫症候群(spinal cord compression)、癱瘓、帶狀疱疹後神經痛、暫時性腦缺血發作
精神異常：焦慮不安、焦慮、混亂狀態、失眠、心智狀態改變、精神失常、自殺想法
腎臟及泌尿異常：腎結石、雙側腎水腫、膀胱痙攣、血尿、出血性膀胱炎、尿失禁、尿滯留、腎衰竭(急性及慢性)、增生性腎絲球腎炎
呼吸道、胸腔及縱膈腔異常：急性呼吸窘迫症候群、吸入性肺炎、肺膨脹不全(atelectasis)、惡化之慢性阻塞性肺疾病、咳嗽、吞嚥困難、呼吸困難、運動性呼吸困難、鼻出血、咳血、缺氧、肺浸潤、肋膜積水、肺炎、呼吸窘迫、肺高血壓
皮膚及皮下組織異常：蕁麻疹、臉部水腫、皮疹(可能為搔癢症)、白細胞破碎性血管炎(leukocytoclastic vasculitis)、搔癢
血管異常：腦血管意外、腦部出血、深部靜脈血栓、周邊栓塞、肺部栓塞、肺高壓、高血壓

8.3 上市後用藥經驗

下述藥物不良反應為 VELCADE®在全球上市後使用期間所確認的。由於這些不良反應是來自一個未知樣本數族群的自願性通報，因此無法可靠地估算其發生頻率或建立與曝露藥物間的因果關係：

心臟異常：心包膜(心包囊)填塞
耳朵及迷路異常：雙耳耳聾
眼睛異常：視神經病變、眼盲、霰粒腫/眼瞼炎
胃腸道異常：缺血性結腸炎
感染：進行性多灶性白質腦病(progressive multifocal leukoencephalopathy(PML))、疱疹型眼疾、疱疹型腦膜炎
神經系統異常：可逆性後腦部白質病變症候群 (PRES, 前稱 RPLS)、格林-巴利症候群(Guillain-Barré syndrome)、脫髓鞘多發性神經炎(demyelinating polyneuropathy)
呼吸道、胸腔及縱膈腔異常：急性瀰漫滲透性肺部疾病
皮膚及皮下組織異常：Steven-Johnson syndrome /毒性表皮溶解壞死症(SJS/TEN)、急性發熱性嗜中性皮膚病(acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome))

9. 過量

目前尚未有 VELCADE®過量的特定解毒劑。在人類，使用超過兩倍建議治療劑量時，曾通報過與症狀性低血壓急性發作(5.2)以及血小板過低(5.7)相關的死亡案例。發生過量時，應監測病人的生命徵象並給予適當的支持性照護。

以猴子和狗所作的研究顯示，靜脈注射約 2 倍的 Bortezomib 臨床建議劑量(mg/m^2)可能與心跳速度增加、收縮力降低、低血壓和死亡有關。狗的研究顯示，在致死劑量下，校正後之 QT 間期(corrected QT interval)會輕微的增加。猴子的研究顯示，3.0 mg/m^2 及更高的劑量下(大約兩倍的臨床建議劑量)，於給藥 1 小時後會導致低血壓，並在給藥後 12 到 14 小時之內進展至死亡。

10. 藥理特性

10.1 作用機轉

Bortezomib 是哺乳動物細胞內 26S 蛋白酶體(26S proteasome)類似胰凝乳蛋白酶活性(chymotrypsin-like activity)的可逆性抑制劑。26S proteasome 為一種很大的蛋白質複合物，會使有 ubiquitinated 標記的蛋白質降解。Ubiquitin-proteasome 途徑在調節特定蛋白質的細胞內濃度上扮演著重要的角色，因此得以維持細胞內環境穩定。抑制 26S 蛋白酶體可阻止此特殊的蛋白質分解過程，進而影響細胞內的多重訊息傳遞。瓦解正常內部環境穩定的機制可導致細胞死亡。在體外(*in vitro*)試驗已證實 bortezomib 對各種類型的癌細胞皆具細胞毒性。Bortezomib 在體內(*in vivo*)非臨床腫瘤模型實驗中會延遲腫瘤生長，包括多發性骨髓瘤。

10.2 藥效藥理特性

每週二次施打 1 mg/ m^2 及 1.3 mg/ m^2 劑量的 bortezomib 後，觀察給藥後 5 分鐘全血的 20S 蛋白酶體活性(相對於試驗基期)的最大抑制作用。在 1 mg/m^2 及 1.3 mg/m^2 劑量之間可看到相似的 20S 蛋白酶體活性之最大抑制作用。1 mg/m^2 及 1.3 mg/m^2 劑量之最大抑制作用範圍分別為 70%至 84%以及 73%至 83%。

10.3 臨床前安全性資料

10.3.1 致癌性、致突變性及生育力受損

尚未對 bortezomib 作過致癌性研究。

在使用中國田鼠卵巢細胞之體外(*in vitro*)染色體畸變分析中，發現 bortezomib 具有可誘導染色體斷裂的活性(clastogenic activity)(結構性染色體畸變)。在體外致基因突變性分析(Ames 試驗)及小鼠之體內(*in vivo*)微核體分析未發現 bortezomib 有基因毒性。未對 bortezomib 作過生育力研究，但是對生殖組織的評估曾進行過一般毒性研究。在為期 6 個月的大鼠毒性研究中，劑量 ≥0.3 mg/m^2(臨床建議劑量的四分之一)時曾觀察到卵巢有退化的作用，且試驗的退化效應亦發生於 1.2 mg/m^2。

10.3.2 動物毒理學和/或藥理學

心血管毒性：

猴子的研究顯示投藥約為臨床建議的兩倍劑量會導致心跳增加，隨後發生深度進行性低血壓(profound progressive hypotension)、心搏過慢以及給藥後 12-14 小時之死亡。劑量≥1.2 mg/m^2 會誘發心功能參數與劑量成比例的改變。Bortezomib 已顯示會分佈至體內大部份的組織，包括心肌。於猴子的重複劑量毒性試驗也可觀察到心肌出血、發炎和壞死。

長期投藥：

用量、用法(每週兩次，給藥兩週後休息一週)與病人建議相似的動物研究可觀察到包括嚴重貧血及血小板過低，以及胃腸道、神經和淋巴系統的毒性。動物研究中，Bortezomib 的神經毒性作用包括軸突腫脹(axonal swelling)以及周邊神經、背側脊髓神經根(dorsal spinal roots)和脊髓管道(tracts of the spinal cord)的退化。此外，也會發生腦部、眼睛及心臟的多病灶出血及壞死。

11. 藥物動力學特性

靜脈注射 1 mg/m^2 及 1.3 mg/m^2 的劑量後，第一劑(Day 1)給藥後之 bortezomib 平均最高血中濃度(C_{max})分別為 57 ng/mL 及 112 ng/mL。每週二次的給藥所觀察到之平均最高血中濃度範圍在 1 mg/m^2 的劑量為 67 至 106 ng/mL，而在 1.3 mg/m^2 的劑量則為 89 至 120 ng/mL。

多發性骨髓瘤病人以靜脈或皮下注射投予 1.3 mg/m^2 的劑量後，重複投藥的全身總曝露量(AUC_{last})在靜脈或皮下注射組皆相同。AUC_{last} 的幾何平均比率(90%信賴區間)為 0.99 (0.8 至 1.23)。重複投藥時，皮下注射後的 C_{max} 值(20.4ng/mL)比靜脈注射後

(223ng/mL)低。

分佈：

於多發性骨髓瘤病人投予單一或重複劑量之 1 mg/m^2 或 1.3 mg/m^2 的劑量後，bortezomib 平均分佈體積範圍大約為 498 至 1884 L/m^2。Bortezomib 的濃度介於 100 至 1000 ng/mL 時，與人類血漿蛋白質的平均結合率為 83%。

排除：

多次劑量給藥所得之 bortezomib 平均排除半衰期範圍在 1 mg/m^2 的劑量為 40 至 193 小時，而在 1.3 mg/m^2 的劑量則為 76 至 108 小時。第一劑給藥後之平均總身體清除率(total body clearance)在 1 mg/m^2 及 1.3 mg/m^2 的劑量分別為 102 L/h 及 112 L/h，而隨後多次給藥的範圍在 1 mg/m^2 及 1.3 mg/m^2 的劑量為自 15 至 32 L/h。

代謝：

體外(*in vitro*)試驗顯示，bortezomib 主要是經由細胞色素 P450 (CYP)酵素 3A4、2C19 及 1A2 進行氧化性代謝，形成多種非活性代謝物，並有少量會經由 CYP 2D6 和 2C9 酵素代謝。

排泄：

人類的 bortezomib 排除途徑尚未被確認。

特殊族群

在依據年齡、性別或腎功能損傷程度(包括於透析治療後投予 VELCADE®的病人)所進行的分析中，並未發現 bortezomib 的藥物動力學有任何具臨床意義的差異。目前並不確知種族對 bortezomib 之藥物動力學的影響。

肝功能不全的病人：

投予 Bortezomib 0.5 至 1.3 mg/ m^2 之後，相較於肝功能正常的病人，輕微(總膽紅素 ≤1 x ULN 且 AST > ULN，或總膽紅素>1 至 1.5 x ULN 且 AST 為任意值)肝功能不全並未改變 Bortezomib 的劑量標準化 AUC。中度(總膽紅素≧1.5 至 3 x ULN 且 AST 為任意值)或嚴重(總膽紅素＞3 x ULN 且 AST 為任意值)肝功能不全病人大約會增加 60%的 bortezomib 劑量標準化平均 AUC 值。建議中度或嚴重肝功能不全病人的起始劑量應較低。

藥物交互作用研究

臨床試驗

與 dexamethasone (弱效 CYP3A4 誘導劑)、omeprazole (強效 CYP2C19 抑制劑)或 melphalan 併用並合併投予 prednisone 時，並未發現 bortezomib 的藥物動力學有任何具臨床意義的差異。

強效 CYP3A4 抑制劑

與 ketoconazole (強效 CYP3A4 抑制劑)併用會使 bortezomib 的曝藥量增加 35%。

強效 CYP3A4 誘導劑

Coadministration with 與 rifampin (強效 CYP3A4 誘導劑)併用會使 bortezomib 的曝藥量降低約 45%。

體外試驗

Bortezomib 可能會抑制 CYP2C19 的活性，而且會增加為此酵素受質之藥物的曝藥量。

12. 臨床試驗資料

12.1 多發性骨髓瘤

先前未接受過治療之多發性骨髓瘤病人的隨機分配、開放性臨床試驗

在一項多國多中心、隨機分配(1:1)、開放性的前瞻性臨床試驗(NCT00111319)中

納 682 位先前未曾治療的多發性骨髓瘤病人，檢測 melphalan(9 mg/m^2)和 prednisone(60 mg/m^2)合併使用 VELCADE®(1.3 mg/m^2)相較於僅使用 melphalan(9 mg/m^2)和 prednisone(60 mg/m^2)是否可以改善到達疾病惡化的時間(time to progression；TTP)。治療最多為九個療程(大約 54 週)，若有病程進展(disease progression)或是不能接受的毒性發生，則需提早終止試驗。分配至 VELCADE®試驗組的病人建議採用預防性之抗病毒用藥。

試驗中病人的年齡中位數為 71 歲(48;91)，其中 50%為男性，88%為白種人；而 Karnofsky 身體功能狀態(Karnofsky performance status)分數之中位數則為 80 分(60;100)。病人之 IgG/IgA/Light chain 骨髓瘤為 63%/25%/8%；血紅素濃度之中位數為 105 g/L (64;165)；血小板計數之中位數則為 221,500/μL (33,000;587,000)。

臨床試驗療效之結果列於【表十四】。在一項預先指定(pre-specified)之期中分析(後續追蹤期之中位數為 16.3 個月)，VELCADE®、Melphalan 及 Prednisone 之合併療法於到達疾病惡化時間、無疾病惡化存活期(progression-free survival)、總體存活時間(overall survival)及反應率(response rate)上有明顯較優的結果。已停止進一步的收案且僅使用 Melphalan 及 Prednisone 這組的病人皆提供外加的 VELCADE®治療。在稍後一項預先指定(pre-specified)之整體存活率分析(後續追蹤期之中位數為 36.7 個月，風險比為 0.65，95%CI：0.51，0.84)也顯示，不管隨後內含 VELCADE®為基礎的治療用法為何，VELCADE®、Melphalan 及 Prednisone 治療組具有統計上有意義的存活益處。在一個根據 387 個死亡案例(後續追蹤期之中位數為 60.1 個月)的最新整體存活分析中，VELCADE®、Melphalan 及 Prednisone 治療的整體存活中位數為 56.4 個月，而 Melphalan 及 Prednisone 的治療則為 43.1 個月(風險比為 0.695，95%CI：0.57，0.85)。

表十四：先前未接受過治療之多發性骨髓瘤試驗療效分析摘要

療效評估指標	VELCADE®, Melphalan & Prednisone 組 (n=344)	Melphalan & Prednisone 組 (n=338)
到達疾病惡化時間(Time to Progression)		
案件數 n(%)	101 (29)	152 (45)
中位數* (月)	20.7	15.0
(95%信賴區間)	(17.6, 24.7)	(14.1, 17.9)
風險比(Hazard ratio)†	0.54	
(95%信賴區間)	(0.42, 0.70)	
P 值‡	0.000002	
無疾病惡化存活期 (Progression-Free Survival)		
案件數 n(%)	135(39)	190(56)
中位數 *(月)	18.3	14.0
(95%信賴區間)	(16.6, 21.7)	(11.1, 15.0)
風險比(Hazard ratio)†	0.61	
(95%信賴區間)	(0.49, 0.76)	
P 值‡	0.00001	
反應率 (Response Rate)		
CR§ n(%)	102 (30)	12 (4)
PR§ n(%)	136 (40)	103 (30)
nCR n(%)	5 (1)	0

CR+PR§ n(%)	238 (69)	115 (34)
P 值¶	$<10^{-10}$	
在後續追蹤期之中位數為 36.7 個月時的總體存活時間(Overall Survival)		
案件數(死亡)n(%)	109 (32)	148 (44)
中位數 *(月)	未達到(Not Reached)	43.1
(95%信賴區間)	(46.2, NR)	(34.8, NR)
風險比(Hazard ratio)†	0.65	
(95%信賴區間)	(0.51, 0.84)	
P 值‡	0.00084	

備註：所有結果皆是以後續追蹤期之中位數為 16.3 個月為基礎所進行的分析，除了以後續追蹤期之中位數為 36.7 個月所進行的總體存活時間分析。

* K-M 估計法檢定(Kaplan-Meier estimate)

† 風險比估算值(Hazard ratio estimate)是依照卡氏成比例風險模式(Cox proportional-hazard model)針對分層係數(beta$_2$-microglobulin、白蛋白及區域)作調校後所得。風險比小於 1 表示有利於 VELCADE®、Melphalan 及 Prednisone 合併療法。

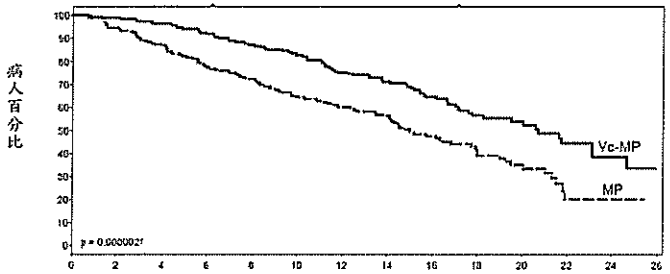
‡ p 值是依照 stratified log-rank test 針對分層係數(beta$_2$-microglobulin、白蛋白及區域)作調校後所得。

§ 歐洲血液骨髓移植標準(EBMT criteria)

¶ 反應率(CR + PR)的 p 值是依照 Cochran-Mantel-Haenszel chi-square test 針對分層係數作調校後所得。

VELCADE®、Melphalan 及 Prednisone 治療組有統計上顯著較長的到達疾病惡化時間(TTP)(請詳見【圖 1】)。(後續追蹤期之中位數為 16.3 個月)

圖 1：到達疾病惡化時間(VELCADE®、Melphalan 及 Prednisone v.s Melphalan 及 Prednisone)



風險下之病人數：

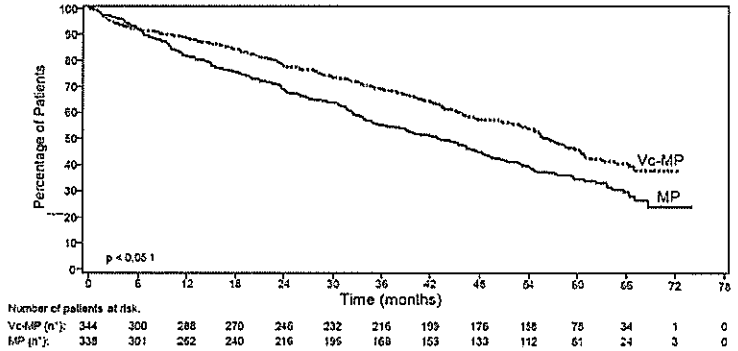
Vc-MP (n*)	344	309	280	258	240	200	159	114	81	53	35	20	13
MP (n*)	338	298	264	218	200	160	128	90	61	41	20	6	3

* 於標定時間點後之剩餘病人數

† 依照 log-rank test 所得之 p 值

VELCADE®、Melphalan 及 Prednisone 治療組有統計上顯著較長之總體存活時間(請詳見【圖 2】)。(後續追蹤期之中位數為 60.1 個月)

圖 2：總體存活時間(VELCADE®、Melphalan 及 Prednisone v.s Melphalan 及 Prednisone)



* 於標定時間點後之剩餘病人數

† 依照 log-rank test 所得之 p 值

復發的多發性骨髓瘤之隨機分配臨床試驗(VELCADE® vs. Dexamethasone)

在一項前瞻性、第 3 期、多國多中心、隨機分配(1:1)、分層、開放性的臨床試驗(NCT00048230)中，收納 669 位先前已接受過 1 至 3 種治療的進展性多發性骨髓瘤病人，檢測相較於使用高劑量 Dexamethasone，使用 VELCADE®是否可以改善到達疾病惡化的時間(time to progression；TTP)。需排除對於先前之高劑量 Dexamethasone 治療無效的病人，這些病人在試驗基期時為第 2 級以上(grade≥2)之周邊神經病變或血小板計數<50,000/μL。總共有 627 位為有反應之可評估病人。

分層係數是依照病人先前接受第幾線治療(前一線治療 vs 一線以上之治療)、有關於先前治療的到達疾病惡化時間(於停止最近治療的期間或 6 個月內之疾病惡化 vs 接受最近治療後 6 個月以上之復發)以及 β2-microglobulin 濃度(≤2.5 mg/L vs >2.5 mg/L)。

試驗基期之病人及疾病特徵摘錄於【表十五】。

表十五：復發的多發性骨髓瘤試驗於試驗基期之病人及疾病特徵摘要

病人特徵	VELCADE®組 (N=333)	Dexamethasone 組 (N=336)
年齡之中位數(範圍)	62.0 (33, 84)	61.0 (27, 86)
性別：男性/女性	56% / 44%	60% / 40%
種族：高加索人/黑人/其他	90% / 6% / 4%	88% / 7% / 5%

Karnofsky 身體功能狀態分數≤70	13%	17%
血紅素<100 g/L	32%	28%
血小板計數<75x10⁹/L	6%	4%
疾病特徵		
骨髓瘤型態(%)：IgG/IgA/Light chain	60% / 23% / 12%	59% / 24% / 13%
β_2–microglobulin 之中位數(mg/L)	3.7	3.6
Albumin 之中位數(g/L)	39.0	39.0
肌酸酐廓清率≤30 mL/min[n(%)]	17 (5%)	11 (3%)
確診後之多發性骨髓瘤中位數期間（年）	3.5	3.1
先前治療的治療級數		
中位數	2	2
先前一線治療	40%	35%
>1 之先前一線治療	60%	65%
先前之治療方法		
先前任何之類固醇，例如 dexamethasone、VAD	98%	99%
先前任何之蒽環類藥物 (anthracyclines)，例如 VAD、mitoxantrone	77%	76%
先前任何之烷基化劑(alkylating agents)，例如 MP、VBMCP	91%	92%
先前任何之 thalidomide 療法	48%	50%
長春花生物鹼 (Vinca alkaloids)	74%	72%
先前之幹細胞移植/其他高劑量療法	67%	68%
先前之實驗性或其他形式療法	3%	2%

VELCADE®治療組之病人接受八次 VELCADE®之 3 週療程(3-week treatment cycle)，並接續三次 VELCADE®之 5 週療程。對於達到 CR 的病人會在第一次達到 CR 之後給予 4 次療程。在每次的 3 週療程內，VELCADE®單獨以 1.3 mg/m²/dose 的劑量靜脈灌注(IV bolus)，每週兩次為期 2 週(於第 1、4、8 及第 11 天給藥)，之後是一個為期 10 天的休息期(第 12 天至第 21 天)。

在每次的 5 週療程內，VELCADE®單獨以 1.3 mg/m²/dose 的劑量靜脈灌注(IV bolus)，每週一次為期 4 週(於第 1、8、15 及第 22 天給藥)，之後是一個為期 13 天的休息期(第 23 天至第 35 天)。**【請詳見(3.1.2)用法用量】**

Dexamethasone 治療組之病人接受四次之 5 週療程(5-week treatment cycle)，並接續五次之 4 週療程。在每次的 5 週療程內，Dexamethasone 以 40 mg/day 於第 1 天至第 4 天、第 9 天至第 12 天及第 17 天至第 20 天每日口服一次，之後是一個為期 15 天的休息期(第 21 天至第 35 天)。在每次的 4 週療程內，Dexamethasone 以 40 mg/day 於第 1 天至第 4 天每日口服一次，之後是一個為期 24 天的休息期(第 5 天至第 28 天)。對於已記載為對 Dexamethasone 治療屬進展中病程(progressive disease)的病人則於另一併行之臨床試驗(companion study)中提供標準劑量及給藥排程的 VELCADE®。預先排定之到達疾病惡化時間(TTP)的期中分析後，終止 Dexamethasone 治療組而所有隨機分配至 Dexamethasone 治療的病人(不論其疾病狀態為何)皆提供 VELCADE®。

在 VELCADE®治療組，34%的病人於所有八次的 3 週療程中接受了至少一個劑量的 VELCADE®治療，且 13%的病人於所有十一次的療程中接受了至少一個劑量的治療。於試驗期間，VELCADE®劑量數的平均值為 22，範圍自 1 至 44。在 Dexamethasone 治療組，40%的病人於所有四次的 5 週療程中接受了至少一個劑量的治療，且 6%的病人於所有九次的療程中接受了至少一個劑量的治療。

復發的多發性骨髓瘤試驗之事件時間分析及反應率列於【表十六】。治療反應及病程進展是採用歐洲血液骨髓移植標準(European Group for Blood and Marrow Transplantation criteria；EBMT criteria)加以評估。達到完全反應(Complete response；CR)必須骨髓中的血漿細胞<5%、M-蛋白(M-protein)減少 100%以及免疫固定法檢測(immunofixation test；IF⁻)呈陰性。部份反應(Partial response；PR)為血清骨髓瘤蛋白減少≥50%和尿液骨髓瘤蛋白減少≥90%(至少需要兩次的評估，每一次間隔至少六週，同時病人有穩定的骨骼疾病及正常的鈣質)。幾乎完全反應(Near complete response；nCR)定義為符合所有完全反應的標準，包括以蛋白質電泳法檢測之 M-蛋白減少 100%，然而，免疫固定法仍可偵測出 M-蛋白(IF+)。

表十六：復發的多發性骨髓瘤試驗之療效分析摘要

療效評估指標	全部之病人		先前一線治療 (1 Prior Line of Therapy)		>1之先前一線治療 (> 1 Prior Line of Therapy)	
	VELCADE®	Dex	VELCADE®	Dex	VELCADE®	Dex
	(n=333)	(n=336)	(n=132)	(n=119)	(n=200)	(n=217)
到達疾病惡化時間案件數 n(%)	147(44)	196(58)	55(42)	64 (54)	92 (46)	132 (61)
中位數* (95%信賴區間)	6.2個月 (4.9,6.9)	3.5個月 (2.9,4.2)	7.0個月 (6.2,8.8)	5.6個月 (3.4, 6.3)	4.9個月 (4.2, 6.3)	2.9個月 (2.8, 3.5)
風險比† (95%信賴區間)	0.55 (0.44,0.69)		0.55 (0.38,0.81)		0.54 (0.41,0.72)	
p-值‡	<0.0001		0.0019		<0.0001	
總體存活時間案件數(死亡) n(%)	51(15)	84(25)	12(9)	24 (20)	39 (20)	60 (28)
風險比† (95%信賴區間)	0.57 (0.40,0.81)		0.39 (0.19,0.81)		0.65 (0.43,0.97)	
p-值‡,§	<0.05		<0.05		<0.05	
反應率族群¶ n=627	n=315	n=312	n=128	n=110	n=187	n=202
CR# n(%)	20(6)	2(<1)	8(6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)
PR# n(%)	101(32)	54(17)	49(38)	27 (25)	52 (28)	27 (13)
nCR#,* n(%)	21(7)	3(<1)	8(6)	2 (2)	13 (7)	1 (<1)
CR+PR#	121(38)	56(18)	57(45)	29 (26)	64 (34)	27 (13)

n(%)						
p-值▼	<0.0001		0.0035		<0.0001	

* K-M估計法檢定(Kaplan-Meier estimate)

† 風險比(Hazard ratio)是依照卡氏成比例風險模式(Cox proportional-hazard model)以治療為單一獨立變項所得。風險比小於1表示有利於VELCADE®療法。

‡ p值是依照stratified log-rank test包括隨機分配分層係數(randomization stratification factors)所得。

§ 無法提供精確的p值。

¶ 有反應的族群包括在試驗基期為可量測疾病(measurable disease)的病人且至少接受1個劑量的試驗用藥。

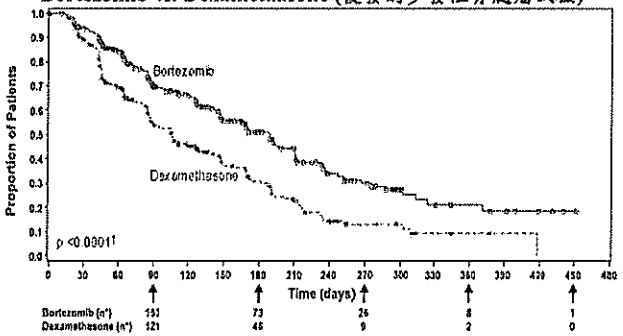
歐洲血液骨髓移植標準(EBMT criteria)；nCR是指符合所有完全反應(CR)的EBMT標準但免疫固定法檢測(IF)呈現陽性。在EBMT標準之下，nCR則歸類為部份反應(PR)。

♦ 在2個病人中，免疫固定法檢測(IF)為未知。

▼ 反應率(CR + PR)的p值是依照Cochran-Mantel-Haenszel chi-square test針對分層係數作調校後所得。

VELCADE®治療組有統計上顯著較長之到達疾病惡化時間(TTP)(請詳見【圖3】)。

圖3：到達疾病惡化時間(Time to Progression)
Bortezomib vs. Dexamethasone (復發的多發性骨髓瘤試驗)

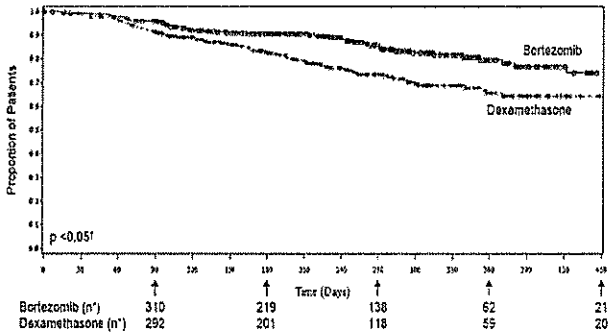


* 於標定時間點後之剩餘病人數

† 依照 log-rank test 所得之 p 值

如【圖4】所示，VELCADE®治療組相對於Dexamethasone治療組具有明顯的存活優勢(p<0.05)。後續追蹤期之中位數為8.3個月。

圖4：總體存活時間(Overall Survival)
Bortezomib vs. Dexamethasone (復發的多發性骨髓瘤試驗)



* 於標定時間點後之剩餘病人數

† 依照 log-rank test 所得之 p 值

VELCADE®治療組中達到有治療反應(CR 或 PR)的121位病人之中位數期間為8.0個月(95%信賴區間：6.9, 11.5個月)，而Dexamethasone治療組中達到有治療反應的56位病人則為5.6個月(95%信賴區間：4.8, 9.2個月)。不論試驗基期的β2-microglobulin濃度為何，VELCADE®治療組的反應率明顯較高。

皮下 vs.靜脈注射 VELCADE®的復發多發性骨髓瘤之隨機、開放性臨床研究

以一個開放、隨機、第3期非劣等性研究(NCT00722566)比較皮下和靜脈注射VELCADE®的安全性和有效性。這個研究中的222位未曾使用過bortezomib的復發多發性骨髓瘤病人以2：1的比例隨機分配到皮下(n=148)或靜脈注射(n=74)組，並接受劑量為1.3mg/m² 的8個VELCADE®治療週期。對4個VELCADE®單獨治療週期未有理想反應的病人(未達完全反應(CR))，在VELCADE®治療時與之後將再接受每日口服20mg Dexamethasone治療(皮下注射治療組有82位病人，而靜脈注射治療組有39位病人)。在基礎期具有≧第2級周邊神經病變或神經病變疼痛，或血小板數值<50,000/μL的病人將被排除。共有218位病人可評估其反應。

分層係數是依照病人先前接受第幾線治療(前一線治療 vs 一線以上之治療)和國際分級系統(ISS)的級數(包含 beta₂-microglobulin 和白蛋白；第Ⅰ、Ⅱ或Ⅲ級)。

這兩個治療組的基礎人口統計學和其他特性摘要如下：病人年齡的中位數大約為64歲(區間為38至88歲)，主要為男性(皮下注射組：50%，靜脈注射組：64%)；骨髓瘤的主要類別為IgG(皮下注射組：65% IgG、26% IgA、8%輕鏈，靜脈注射組：72% IgG、19% IgA、8%輕鏈)，ISS分級Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ(%)在皮下和靜脈注射組皆為27、41、32，Karnofsky身體功能狀態評分<70%的病人在皮下注射組佔22%，而靜脈注射組有16%，肌酐酸清除率在皮下注射組為67.5mL/min，而在靜脈注射組為73 mL/min，診斷年份的中位數在皮下和靜脈注射組分別為2.68和2.93年，一線以上之先前治療的病人比例在皮下和靜脈注射組分別為38%和35%。

此研究符合VELCADE®單一皮下注射在4個治療週期後相較於單一靜脈注射可保留至少60%總反應率的主要(非劣等性)目標。其結果列於【表十七】。

表十七：皮下 vs.靜脈注射 VELCADE®的復發多發性骨髓瘤研究之有效性分析摘要

	皮下注射	靜脈注射

治療族群	VELCADE® (n=148)		VELCADE® (n=74)
主要指標			
在 4 個治療週期的反應率			
ORR (CR+PR) n(%)	63(43)		31(42)
反應率比例(95% CI)		1.01(0.73,1.40)	
CR n(%)	11(7)		6(8)
PR n(%)	52(35)		25(34)
nCR n(%)	9(6)		4(5)
次要指標			
在 8 個治療週期的反應率			
ORR (CR+PR)	78(53)		38(51)
CR n(%)	17(11)		9(12)
PR n(%)	61(41)		29(39)
nCR n(%)	14(9)		7(9)
惡化時間的中位數，月	10.4		9.4
無疾病惡化存活期之中位數，月	10.2		8.0
一年總存活率(%)*	72.6		76.7

*後續追蹤期間之中位數為 11.8 個月

復發的多發性骨髓瘤之隨機分配、第 2 期、劑量反應臨床試驗

在一項開放性、多國多中心、隨機分配的臨床試驗中，54 位正接受或接受過前線治療的進展性或復發性多發性骨髓瘤病人，將接受 1 mg/m² 或 1.3 mg/m² 的 VELCADE®靜脈灌注(IV bolus)，每週兩次為期 2 週(第 1、4、8 及第 11 天給藥，之後是一個為期 10 天的休息期(第 12 天至第 21 天))。介於多發性骨髓瘤診斷後與 VELCADE®第一次給藥之間的中位數期間(median duration of time)為 2.0 年，且病人已接受治療為前一線治療的中位數(前 3 線治療之中位數)。於每種劑量也可見到單一完全反應。於 1 mg/m² 劑量的總體反應率(CR+ PR)為 30% (8/27)，而於 1.3 mg/m² 劑量時為 38% (10/26)。

復發的多發性骨髓瘤之第 2 期、開放性延伸試驗

來自兩項第 2 期臨床試驗中的病人經試驗主持人判斷可能可以獲得額外的臨床效益者，曾在一項延伸試驗中接受超出八次療程以外的 VELCADE®治療。收納 63 位來自第 2 期多發性骨髓瘤臨床試驗的病人並接受額外 7 次中位數療程的 VELCADE®治療，使得總共為 14 次中位數療程(範圍自 7 至 32)。總體給藥劑量強度之中位數在母體試驗及延伸試驗中則相同。有 67%完成母體試驗的病人以相同或較高的劑量開始進行延伸試驗，而 89%的病人在延伸試驗期間維持標準的 3 週給藥排程。延長 VELCADE®的治療時間並未觀察到新累積或新的慢性毒性。**【請詳見(8)副作用/不良反應】**

復發的多發性骨髓瘤之再度治療的單一試驗組試驗

在一項單一試驗組開放性試驗(NCT00431769)中，曾評估再度使用VELCADE®治療的安全性與療效。共有130位(十八歲以上)先前曾接受包含VELCADE®之治療(先前使用之治療藥物處方的中位數為2線[範圍：1至7線])且至少產生部份療效反應的多發性骨髓瘤病人，於病情惡化時再度接受靜脈注射VELCADE®的治療。出現≧第2級周邊神經病變或神經病變性疼痛症狀的病人都被排除於試驗之外。病人在先前之

VELCADE®治療完成至少6個月後，重新開始以VELCADE®1.3 mg/m² (n=93)或≤1.0 mg/m² (n=37)的最後耐受劑量治療，並依照標準治療方式每3週於第1、4、8及第11天投藥一次(單獨使用或與dexamethasone併用)，最多進行8個療程。有83位病人在VELCADE®的第一個療程中合併投予dexamethasone，另有11位病人在再度使用VELCADE®治療的療程中都接受dexamethasone的治療。

主要的終點指標為對再度治療產生最佳確定療效反應，評估的依據為歐洲血液骨髓移植小組(EBMT)標準。在130位病人中有50位達到部份療效反應或更好的最佳確定療效反應，整體療效反應率為38.5% (95% CI: 30.1, 47.4)。有一位病人達到完全療效反應，有49位達到部份療效反應。在這50位產生療效反應的病人中，療效反應的持續時間中位數為6.5個月，範圍為0.6至19.3個月。

12.2 被套細胞淋巴瘤(Mantle Cell Lymphoma)

先前未曾接受治療之被套細胞淋巴瘤病人的隨機分組、開放性臨床試驗

針對487位先前未曾接受治療且不適合或不考慮進行骨髓移植的被套細胞淋巴瘤(第II、III或IV期)成人病人進行過一項隨機分組、開放性第3期試驗(NCT00722137)，藉以評估VELCADE®合併rituximab、cyclophosphamide、doxorubicin及prednisone (VcR-CAP)的治療是否較合併使用rituximab、cyclophosphamide、doxorubicin、vincristine及prednisone (R-CHOP)的療法更能改善無惡化存活期(PFS)。這項臨床試驗係採取獨立的病理診斷確認分析及獨立的放射檢查療效反應評估。

VcR-CAP治療組的病人在21天的療程中於第1、4、8及第11天靜脈注射VELCADE®(1.3 mg/m²) (第12至21天為休息期)；於第1天投予rituximab (375 mg/m²)；於第1天投予cyclophosphamide (750 mg/m²)；於第1天投予doxorubicin (50 mg/m²)；並於第1天至第5天投予prednisone (100 mg/m²)。對在第6療程才初次出現確定療效反應的病人，允許再多進行兩個療程。

病人的年齡中位數為66歲，有74%為男性，66%為高加索人，並有32%為亞洲人。有69%的病人在MCL的骨髓穿刺抽吸檢查及/或骨髓切片檢查中顯示骨髓浸潤，有54%之病人的國際預後指數(IPI)分數為3分(中高級)或更高，並有76%屬於第IV期。

兩組的病人大部份都接受了6個療程(含)以上的治療(VcR-CAP組84%，R-CHOP組83%)。兩個治療組之病人所接受之療程中位數皆為6，並有17%的R-CHOP組病人及14%的VcR-CAP組病人多進行了2個療程。

在中位追蹤期為40個月的PFS、CR及ORR方面的療效相關結果列於表十八。評估療效的反應標準係根據國際工作小組非霍杰金式淋巴瘤標準化療效反應標準(IWRC)。中位追蹤期達78.5個月時的最終整體存活相關結果也列於表十八與圖6。和R-CHOP相比較，VcR-CAP複合療法可達到具統計意義的PFS延長效果**【請詳見表十八、圖5】**。

表十八：針對先前未曾接受治療之被套細胞淋巴瘤病人所進行之試驗的療效分析摘要

療效終點指標 n：意圖治療病人	VcR-CAP n=243	R-CHOP n=244
無惡化存活期(依具獨立放射檢查評估的結果)		
案件數(%)	133 (55)	165 (68)
中位數* (月) (95% CI)	25 (20, 32)	14 (12, 17)
風險比†	0.63	

(95% CI)	(0.50, 0.79)	
p值‡	<0.001	
完全療效反應率(CR)§		
n (%)	108 (44)	82 (34)
(95% CI)	(38, 51)	(28, 40)
整體療效反應率(CR+CRu+PR)¶		
n (%)	214 (88)	208 (85)
(95% CI)	(83, 92)	(80, 89)
整體存活率		
案件數(%)	103 (42)	138 (57)
中位數* (月)	91	56
(95% CI)	(71, NE)	(47, 69)
風險比†	0.66	
(95% CI)	(0.51, 0.85)	

備註：所有結果皆是以後續追蹤期之中位數為40個月為基礎所進行的分析，除了以後續追蹤期之中位數為78.5個月所進行的總體存活時間分析。

CI=信賴區間；IPI=國際預後指數；LDH=乳酸去氫酶

* 依據Kaplan-Meier乘積極限估算法。

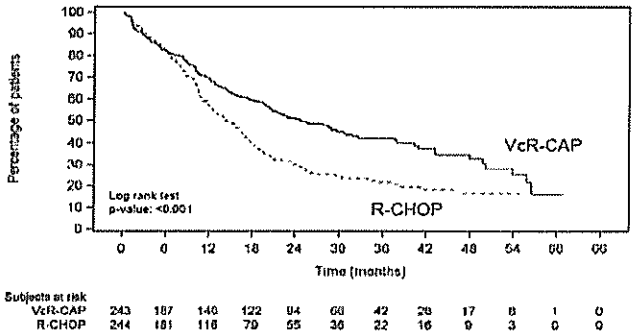
† 風險比的估算係依據以IPI風險及疾病分期進行分層的Cox氏模型。風險比<1表示較有利於VcR-CAP療法。

‡ 依據以IPI風險及疾病分期進行分層的對數等級檢定法。

§ 包括經由獨立放射檢查評估、骨髓檢查及LDH檢測所確立的完全療效反應率，採用ITT族群。

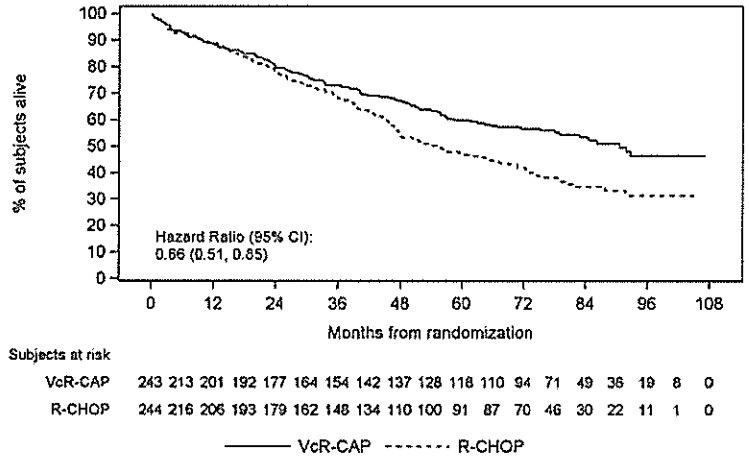
¶ 包括經由獨立放射檢查評估所確立的CR+ CRu+PR，不考慮骨髓檢查及LDH檢測的結果，採用ITT族群。

圖5：VcR-CAP組與R-CHOP組的無惡化存活期
(針對先前未曾接受治療之被套細胞淋巴瘤病人所進行的試驗)



關鍵字：R-CHOP=rituximab、cyclophosphamide、doxorubicin、vincristine加prednisone；VcR-CAP=VELCADE®、rituximab、cyclophosphamide、doxorubicin加prednisone。

圖6：VcR-CAP組與R-CHOP組的整體存活時間
(針對先前未曾接受治療之被套細胞淋巴瘤病人所進行的試驗)



關鍵字：R-CHOP=rituximab、cyclophosphamide、doxorubicin、vincristine加prednisone；VcR-CAP=VELCADE®、rituximab、cyclophosphamide、doxorubicin加prednisone。

先前接受過治療後復發的被套細胞淋巴瘤之第2期單一試驗組臨床試驗

總共有155位接受過至少一個療程後為病程進展中的病人參與此開放性、單一試驗組、多中心之臨床試驗(NCT00063713)以評估VELCADE®對復發性或治療無效的被套細胞淋巴瘤之安全性及療效。病人之年齡中位數為65歲(42, 89)，81%為男性，且92%為高加索人。相對於總數而言，75%具有一個或更多的淋巴結以外之疾病(extra-nodal sites of disease)，而77%為癌症第四期。91%病人的先前治療包括下列所有療法：蒽環類藥物(anthracyclines) 或 Mitoxantrone、Cyclophosphamide 及 Rituximab。總共37%的病人對最近一次的治療無效。VELCADE®以1.3 mg/m²/dose 靜脈灌注(IV bolus)，每週兩次為期2週(第1、4、8及第11天給藥，之後是一個為期10天的休息期(第12天至第21天))，使得最多為17次療程。對於達到CR或CRu的病人會在第一次達到CR或CRu之後給予4次療程。此試驗使用的毒性劑量調整方法【請詳見(3.1.6, 3.1.7)用法用量】。

對VELCADE®的反應列於【表十九】。對VELCADE®的反應率是根據International Workshop Response Criteria (IWRC)基於放射性電腦斷層掃描(CT scans)的獨立檢查測定而來。全部病人療程數(number of cycles)的中位數為4；對治療有反應之病人的療程數中位數為8。達到有治療反應的時間中位數(median time to response)為40天(範圍自31至204天)。後續追蹤期間之中位數為13個月以上。

表十九：第二期被套細胞淋巴瘤試驗之反應結果

反應分析 (N=155)	N(%)	95% CI
總體反應率 (IWRC) (CR + CRu + PR)	48 (31)	(24, 39)
完全反應 (CR + CRu)	12 (8)	(4, 13)
CR	10 (6)	(3, 12)
CRu	2 (1)	(0, 5)
部份反應 (PR)	36 (23)	(17, 31)

治療有反應之期間	中位數	95% CI
CR + CRu + PR (N=48)	9.3 個月	(5.4, 13.8)
CR + CRu (N=12)	15.4 個月	(13.4, 15.4)
PR (N=36)	6.1 個月	(4.2, 9.3)

13. 包裝及儲存

13.1 包裝

VELCADE®(bortezomib)注射劑是以紙盒包裝成 10 mL 小瓶(內含呈白色至灰白色塊狀或粉狀之 3.5 mg bortezomib)。

NDC 63020-049-01

3.5毫克單劑小瓶裝;100支以下盒裝;包裝材質為玻璃小瓶裝。

13.2 效期

未開封前如外包裝所示。

13.3 儲存條件

未開封小瓶應貯存於 30°C以下。置於原包裝內以避光。

13.4 儲存注意事項

處理及丟棄應依據危害性藥物準則，包括使用手套及其他防護性衣著以避免肌膚接觸[1]。

14. 病人使用須知

在開始使用 VELCADE®治療之前，請向病人說明下列注意事項：

<u>周邊神經病變</u>

應囑咐病人，如果發生感覺與運動周邊神經病變，或既有的周邊神經病變出現惡化的現象，應向他們的健康照護人員通報【**請詳見(5.1.1)警語及注意事項**】。

<u>低血壓</u>

應囑咐病人補充足夠的水份，以避免脫水，如果出現低血壓的症狀，應向他們的健康照護人員通報【**請詳見(5.1.2)警語及注意事項**】。

應囑咐病人，如果出現暈眩、頭暈或暈厥或肌肉痙攣等症狀，應立即就醫。

<u>心臟毒性</u>

應囑咐病人，如果出現心臟衰竭的徵兆或症狀，應向他們的健康照護人員通報【**請詳見(5.1.3)警語及注意事項**】。

<u>肺部毒性</u>

應囑咐病人，如果出現 ARDS、肺高血壓、肺部發炎及肺炎的症狀，應立即向他們的健康照護人員通報【**請詳見(5.1.4)警語及注意事項**】。

<u>可逆性後大腦白質病變症候群(PRES)</u>

應囑咐病人，如果出現 PRES 的徵兆或症狀，應立即就醫【**請詳見(5.1.5)警語及注意事項**】。

<u>胃腸道毒性</u>

應囑咐病人，如果出現胃腸道潰性的症狀，應向他們的健康照護人員通報，並補充足夠的水份，以避免脫水。應囑咐病人，如果出現暈眩、頭暈或暈厥或肌肉痙攣等症狀，應立即就醫【**請詳見(5.1.6)警語及注意事項**】。

<u>血小板減少症/嗜中性白血球缺乏症</u>

應囑咐病人，如果出現出血或感染的徵兆或症狀，應立即向他們的健康照護人員通報【**請詳見(5.1.7)警語及注意事項**】。

<u>腫瘤溶解症候群</u>

應告知病人發生腫瘤溶解症候群的風險，並囑咐病人補充足夠的水份，以避免脫水【**請詳見(5.1.8)警語及注意事項**】。

<u>肝毒性</u>

應囑咐病人，如果出現肝毒性的徵兆或症狀，應向他們的健康照護人員通報【**請詳見(5.1.9)警語及注意事項**】。

<u>血栓性微血管病變</u>

應囑咐病人，如果出現血栓性微血管病變的任何徵兆或症狀，應立即就醫【**請詳見(5.1.10)警語及注意事項**】。

<u>駕駛或操作機械的能力或心智能力減弱</u>

VELCADE®可能會導致疲倦、暈眩、暈厥、直立性/姿勢性低血壓。應囑咐患者，如果他們出現任何這些症狀，切勿開車或操作機械【**請詳見(5.1.2, 5.1.5)警語及注意事項**】。

<u>胚胎毒性</u>

應告知女性病人胎兒的潛在風險，並囑咐他們在使用 VELCADE®治療期間及投予最後一劑後的七個月內應採取有效的避孕措施。應囑咐有女性伴侶之具生育能力的男性病人，在使用 VELCADE®治療期間及投予最後一劑後的四個月內應採取有效的避孕措施。應囑咐病人，如果他們或他們的女性伴侶在治療期間或投予最後一劑後的七個月內懷孕，應立即向他們的醫師通報【**請詳見(5.1.11)警語及注意事項**】。

<u>授乳</u>

應囑咐女性病人，在接受 VELCADE®治療期間及使用最後一劑後的兩個月內不應餵哺母乳【**請詳見(6.2)特殊族群注意事項**】。

<u>併用的藥物</u>

應囑咐病人將他們目前正在使用的任何其他藥物告訴他們的醫師。

<u>糖尿病病人</u>

應囑咐病人，如果他們正在使用口服抗糖尿病藥物，應經常檢測血糖，只要血糖值出現任何變化，即應告知他們的醫師。

應囑咐病人，如果他們出現皮疹、嚴重注射部位反應【請詳見(3.1.9)用法用量】或皮膚疼痛的現象，應和他們的醫師聯繫。應與病人討論是否針對疱疹病毒感染進行預防性抗病毒治療【請詳見(8.2)臨床試驗經驗】。

其他
應囑咐病人，如果他們出現血壓升高、出血、發燒、便秘或食慾降低的現象，應和他們的醫師聯繫。

15. 其他

15.1 參考資料

1. "OSHA Hazardous Drugs" (refer to antineoplastic weblinks including OSHA Technical Manual). *OSHA*.

http://www.osha.gov/SLTC/hazardousdrugs/index.html

15.2 版本

USPI Nov 2021_v2201

Distributed by:
Takeda Pharmaceuticals America, Inc.
Lexington, MA 02421

VELCADE® and the VELCADE Logo® are registered trademarks of Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc.
©2003-2021 Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc.

All rights reserved.

VEL347 R21

製造廠
製 造 廠：BSP Pharmaceuticals S.p.A
廠　　址：Via Appia Km 65,561, 04013 Latina, Italy
包 裝 廠：Janssen Pharmaceutica N.V.
廠　　址：Turnhoutseweg 30, B-2340, Beerse, Belgium
藥商
藥　　商：嬌生股份有限公司
地　　址：台北市中山區民生東路三段 2 號 10 樓及 11 樓
電　　話：0800-211-688

2201

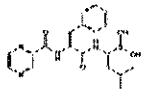
janssen

“義大利” 萬科靜脈凍晶注射劑
“Italy” Velcade® Powder for Solution for Injection

衛部藥輸字第 027602 號

1. 性狀

VELCADE®(Bortezomib) 注射劑是一種蛋白酶體抑制劑的抗癌藥物。
Bortezomib 是一種改良型雙肽硼酸(dipeptidyl boronic acid)。呈雙硼酸之 Bortezomib 的化學名為[(1R)-3-methyl-1-[(2S)-1-oxo-3-phenyl-2- [(pyrazinylcarbonyl) amino]propyl]amino]butyl] boronic acid。
Bortezomib 的化學結構式為：



分子量為 384.24。其化學分子式為 $C_{19}H_{25}BN_4O_4$。在 pH 範圍為 2 至 6.5 時，呈雙硼酸之 Bortezomib 於水中的溶解度為 3.3 至 3.8 mg/mL。

1.1 有效成分及含量

VELCADE®可供靜脈注射及皮下注射使用。每個單劑小瓶含有：
3.5 毫克 bortezomib 之無菌冰晶乾燥粉末及 35 毫克非活性成分甘露醇 (mannitol)(依據美國藥典 USP)。本品以甘露醇硼酸酯(mannitol boronic ester)的形態提供。配製後，內含甘露醇酯(mannitol ester)及其水解產物單體硼酸(monomeric boronic acid)，而非以平衡狀態共存。此藥物活性成分以其環酐型態之環狀硼氧烷三聚體(trimeric boroxine)存在。

1.2 賦形劑

Mannitol 、Nitrogen

1.3 劑型

冰晶注射劑

1.4 藥品外觀

注射使用：VELCADE®為單劑小瓶裝，每個單劑小瓶含有 3.5 毫克白色至淺白色的 Bortezomib 無菌冰晶乾燥粉末，以利配製成病人適當的劑量。【請詳見(3.2)劑型方式】。

2. 適應症

已註解 [KT[1]: 依產品登記審查原則「產品仿單格式表」新增 1.性狀一節，給予“原核定”仿單段落上移至此：1.性狀：原核定版「11.產品說明」
1.1 有效成分及含量：原核定版「11.產品說明」
1.2 賦形劑：原核定版「17.賦形劑明細」
1.4 藥品外觀：原核定版「3.劑型和劑量」

已註解 [KT[2]: 黃色螢光標示為依據 Oct/Nov2021 USPI 新增

已註解 [KT[3]: 許可產品賦形劑

已註解 [KT[4]: 「適應症」段落因格式調整序位由 1.調至 2.

2.1 Velcade®可合併其他癌症治療藥品使用於未接受過治療的多發性骨髓瘤(Multiple myeloma)病人及曾接受過至少一種治療方式且已經接受或不適宜接受骨髓移植的進展性多發性骨髓瘤病人。
2.2 被套細胞淋巴瘤 Mantle Cell Lymphoma (MCL)病人。

3. 用法用量

3.1 用法用量

3.1.1 重要給藥指引

Velcade®僅用於靜脈或皮下注射，切勿以其他方式投予 Velcade®。
由於不同的給藥方式有不同的配製濃度，應謹慎計算給藥體積。
Velcade®的建議劑量為 1.3 mg/m²。Velcade®可以 1mg/mL 的濃度靜脈注射給藥，或以 2.5mg/mL 的濃度皮下注射給藥【請詳見(3.4)3.2)劑型方式靜脈及皮下注射之配製(Reconstitution)】。
對先前 VELCADE®治療產生療效反應且在先前 VELCADE®治療完成後至少 6 個月後發的多發性骨髓瘤病人，可考慮再度使用 VELCADE®治療，並以最後耐受劑量開始治療【請詳見(3.1.6)用法用量(2.6)】。
靜脈注射 Velcade®時，應在 3-5 秒內以靜脈注射瞬間給予。

3.1.2 先前未接受過治療的多發性骨髓瘤病人之用量

在 VELCADE®的連續九個為期六週的給藥療程(treatment cycle)中，合併使用口服 melphalan 及 prednisone (如下列【表一 4】所示)。在第一至第四療程中，每週投予 VELCADE®兩次(分別在第 1、4、8、11、22、25、29 以及第 32 天)；在第五至第九療程中，則以每週一次的方式投予(分別在第 1、8、22 以及第 29 天)。連續的 VELCADE®劑量至少須間隔 72 小時。

表一：先前未接受過治療的多發性骨髓瘤病人之給藥方式

每週兩次投予VELCADE® (第1至第4療程)

週數	1				2		3	4		5		6
VELCADE® (1.3毫克/平方公尺)	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
Melphalan (9毫克/平方公尺) Prednisone (60毫克/平方公尺)	第1天	第2天	第3天	第4天	--	--	休息期	--	--	--	--	休息期

每週一次投予VELCADE® (當與Melphalan以及Prednisone併用的第5至第9療程)

週數	1				2		3	4		5		6
VELCADE® (1.3毫克/平方公尺)	第1天	--	--		第8天		休息期	第22天		第29天		休息期

已註解 [KT[5]: 「用法用量」段落因格式調整序位由 2.調至 3.，同步修正其他項次及格式修訂，螢黃色螢光標示處依據 Oct/Nov2021 USPI 修訂

Melphalan (9毫克/平方公尺) Prednisone (60毫克/平方公尺)	第1天	第2天	第3天	第4天	--	--	休息期	--	--	--	--	--	休息期

3.1.3 VELCADE*合併 Melphalan 及 Prednisolone 之複方劑量調整指引

在開始 VELCADE*合併使用 Melphalan 及 Prednisolone 的任一療程之前應先確認病人的以下數值合乎標準：

- 血小板計數應 ≥70 x 10^9/L 且 ANC 應 ≥1 x 10^9/L
- 非血液學毒性應回復至第一級或是試驗基期

表二：Velcade*合併使用 Melphalan 及 Prednisone 治療的劑量調整

毒性	劑量調整或延遲給藥
在某一療程出現血液學毒性： 若在前一療程持續出現第四級嗜中性白血球缺乏症或血小板減少症，且伴隨出血現象時	在下一療程應考慮降低 25%的 Melphalan 劑量
在投予 Velcade*的當日(第一天除外)， 若血小板計數≦30 x 10^9/L 或是 ANC ≦0.75 x 10^9/L 時	應停用 VELCADE*
若因為產生毒性而在連續幾個治療週期停用 Velcade*時	應降低一個 VELCADE*的劑量水平(即從 1.3 mg/m^2 降至 1 mg/m^2 或是從 1 mg/m^2 降至 0.7 mg/m^2)
非血液學毒性大於第三級時	毒性症狀回復至第一級或是試驗基期前，皆應停用 Velcade*治療。恢復至可使用時，應降低一個 VELCADE*的劑量水平(即從 1.3 mg/m^2 降至 1 mg/m^2 或是從 1 mg/m^2 降至 0.7 mg/m^2)。而 VELCADE*所引發的神經疼痛或周邊神經病變應仿照表五之連續調整劑量。

其他有關 Melphalan 及 Prednisone 藥物的資訊，請見其仿單說明。

對於周邊神經病變之劑量調整指引，請詳見(~~2.7~~3.1.7)周邊神經病變之劑量調整。

3.1.4 先前未曾接受治療之被套細胞淋巴瘤病人的劑量

如表三~~2~~所示，應以靜脈注射的方式投予 VELCADE*(1.3 毫克/米 ^{2})，並合併靜脈注射 rituximab、cyclophosphamide、doxorubicin 及口服投予 prednisone (VcR-CAP)，連續進行 6 個 3 週療程。VELCADE*應在 rituximab 之前給藥。VELCADE*的給藥方式為連續兩週每週投予兩次(第 1、4、8 及第 11 天)，然後休息 10 天 (第 12 至 21 天)。在第 6 療程才出現確定療效反應的病人，連續再多進行兩個 VcR-CAP 療程。連續兩劑 VELCADE*之間應間隔至少 72 小時。

表三：先前未曾接受治療之被套細胞淋巴瘤病人的處方劑量

每週投予兩次VELCADE* (六個3週療程)*

週	1					2		3
VELCADE* (1.3毫克/米^2)	第1天	--	--	第4天	--	第8天	第11天	休息期
Rituximab (375毫克/米^2) Cyclophosphamide (750毫克/米^2) Doxorubicin (50毫克/米^2)	第1天	--	--			--	--	休息期
Prednisone (100毫克/米^2)	第1天	第2天	第3天	第4天	第5天	--	--	休息期

* 如果在第6療程才初次見到療效反應，可能要繼續多進行2個療程(合計8個療程)

3.1.5 VELCADE*與 Rituximab、Cyclophosphamide、Doxorubicin 及 Prednisone 合併投予時的劑量調整指引

在每個療程的第一天之前(第1療程除外)：

- 血小板計數應為至少 100x10^9/L，且絕對嗜中性白血球計數(ANC)應為至少 1.5x10^9/L
- 血紅素值應為至少 8 g/dL (至少 4.96 mmol/L)
- 非血液學毒性應已回復至第 1 級或治療前的狀態

除了神經病變之外【請詳見表五、警語及注意事項(5)】，如果發生任何第3級的血液學或非血液學毒性，應暫時停用VELCADE*。劑量調整方式請參見表四。

表四：合併使用VELCADE*、Rituximab、Cyclophosphamide、Doxorubicin及Prednisone治療之療程中的第4、8及第11天的劑量調整方式

毒性	劑量調整方式或延遲給藥
血液學毒性	
• 第 3 級(含)以上的嗜中性白血球缺乏症，或血小板計數未達 25x10^9/L (含)以上	暫時停用VELCADE*(不超過2週)，直到病人的ANC達到0.75x10^9/L (含)以上，且血小板計數達到25x10^9/L (含)以上。 • 如果毒性反應在暫時停用VELCADE*之後並未緩解，應停止使用 VELCADE*。 • 如果毒性反應緩解，亦即病人的 ANC 達到 0.75x10^9/L (含)以上，且血小板計數達到 25x10^9/L (含)以上，應將 VELCADE*的劑量降低一個劑量層級(從 1.3 毫克/米^{2}降至 1 毫克/米^2，或從 1 毫克/米^{2}降至 0.7 毫克/米^2)。
第 3 級(含)以上的非血液學毒性	暫時停用 VELCADE*治療，直到毒性症狀緩解至第 2 級(含)以下，然後或可以降低一個劑量層級(從 1.3 毫克/米^{2}降至 1 毫克/米^2，或從 1 毫克/米^{2}降至 0.7 毫

	克/米^2)的方式重新開始使用 VELCADE®。 如果發生與 VELCADE®相關的神經痛及/或周邊神經病變，應依表五的說明暫時停用 VELCADE®或調整劑量。

關於rituximab、cyclophosphamide、doxorubicin及prednisone的資訊，請參見製造廠商的仿單說明。

3.1.6 復發的多發性骨髓瘤及復發的被套細胞淋巴瘤(MCL)之用量及劑量調整方式
VELCADE®(1.3 mg/m²/dose)的給藥方式是為期兩週內(分別在第 1、4、8、11 天時)，每週兩次，接著在第 12 至 21 天時進行為期 10 天的休息期。當延長超過八個療程時，應依標準給藥時程投予 VELCADE®，如果是復發的多發性骨髓瘤，則依維持劑量給藥時程(為期四週，每週一次(分別在第 1、8、15 以及第 22 天))投予 VELCADE®，接著再進行為期十三天的休息期(第 23 至 35 天)【請詳見(~~14~~12)臨床試驗資料】。連續的 VELCADE®劑量至少須間隔 72 小時。
對先前VELCADE®治療(單獨使用或合併用藥)產生療效反應且先前之VELCADE®治療結束後至少6個月復發的多發性骨髓瘤病人，可以以最後耐受劑量開始使用VELCADE®。對重新治療的病人，應每週投予兩次VELCADE®(第1、4、8及11天)，每3週為一個療程，最多進行8個療程。連續兩劑VELCADE®之間應間隔至少72小時。VELCADE®可單獨使用或與dexamethasone併用【請詳見(12.1)臨床試驗資料(~~14.1~~)】。
除了會在下文說明的神經病變之外【請詳見(5)警語及注意事項(5)】，如果發生任何第3級的非血液學毒性或第4級的血液學毒性，應暫時停用VELCADE®。一旦毒性症狀緩解之後，可以降低25%的劑量(1.3 mg/m²/dose降至1 mg/m²/dose；1 mg/m²/dose降至0.7 mg/m²/dose)重新開始使用VELCADE®治療。
關於發生周邊神經病變時的劑量調整指引，請參見第 ~~3.7~~3.1.7 節。

3.1.7 周邊神經病變之劑量調整
當病人有已存在或高風險的周邊神經病變時，應考慮開始VELCADE®皮下注射治療。先前已有嚴重神經病變的病人，在審慎評估過風險與利益後才可使用VELCADE®。
病人於VELCADE®治療期間有新發生或惡化的周邊神經病變時，可能需要減低劑量和/或減少給藥強度的時程表。
有關病人發生與VELCADE®有關的神經性疼痛以及/或周邊神經病變的處理，請見【表五】。

表五：伴有與 VELCADE®造成相關的神經性疼痛以及/或周邊感覺或運動神經病變的建議劑量調整

周邊神經病變症狀的嚴重度*	處方劑量調整
第 1 級(無症狀；喪失深層肌腱反射或皮膚感覺異常)但無疼痛或功能喪失	不須調整劑量
第 1 級但有疼痛或第 2 級(中度症狀；影響工具性日常生活活動能力(Instrumental ADL)†)	調降 Velcade®至 1mg/m²
第 2 級但有疼痛或第 3 級(影響自我照顧性日常生活活動能力(Self care ADL)‡)	暫停 VELCADE®治療直到毒性緩解。當毒性緩解時，再開始給予，降低至 0.7 mg/m² 每周一次的劑量。
第 4 級(危及生命；須緊急介入性治療)	停用 VELCADE®

*依據 NCI Common toxicity Criteria CTCAE v4.0 分級
†工具性日常生活活動能力(Instrumental ADL)：準備餐食、購買雜貨或衣物、使用電話、管理金錢等方面的活動
‡自我照顧性日常生活活動能力(Self care ADL)：洗澡、穿脫衣服、進食、上廁所、使用藥物及自由下床等方面的活動

3.1.8 肝功能損傷病人之用量
對輕度肝功能損傷的病人，請勿調整起始劑量。
對於中度或重度肝功能損傷的病人，在第一個療程之每次注射時，VELCADE®應由調降至 0.7mg/m² 的劑量開始，然後在接下來的療程中，再依病人的耐受程度調整，若病人耐受性較好，則考慮調升劑量至 1 mg/m²；反之，則考慮調降劑量至 0.5 mg/m²(請見下列【表六】說明)。【請詳見(8.7~~6.6~~)特殊族群~~注意事項之使用~~、(12.~~3~~11)臨床藥理學~~藥物動力學特性~~】。

表六: VELCADE®在肝功能損傷病人的建議起始劑量之調整

	膽紅素範圍	SGOT (AST)範圍 血清天門冬氨酸轉胺酶 (天門冬氨酸轉胺酶)	起始劑量之調整
輕度	≤ 1x 正常範圍上限	>正常範圍上限	無
	> 1x ~~至~~1.5x 正常範圍上限	Any	無
中度	> 1.5x ~~至~~3x 正常範圍上限	Any	在第一個療程時，調降 VELCADE®的劑量至 0.7 mg/m²，在接下來的療程中，再依病人的耐受程度調整，若病人耐受性較好，則考慮調升劑量至1mg/m²；反之，則考慮調降劑量至0.5 mg/m²
重度	> 3x 正常範圍上限	Any	

E12E解 [KT[6]: 黃色螢光標示處依照 Oct/Nov2021 USPI 修訂

3.1.9 用法注意事項
每個單次劑量使用小瓶裝的 VELCADE®含量為 3.5 mg(毫克)，可能會超過一般所需要的劑量。在使用時，應確保計算劑量以避免藥物過量【請詳見(~~2.1~~03.2)~~調製方式暫照其皮下注射之配劑(Reconstitution)~~】。
進行皮下注射時，應輪流替換每個注射部位(大腿或腹部)。新的注射部位應遠離舊注射部位至少 1 英吋，並且不能注射於脆弱、受傷、紅斑或硬化的皮膚。
VELCADE®皮下注射後，若發生局部注射部位反應，應使用低濃度的 VELCADE®溶液(以 1mg/mL 取代 2.5mg/mL)進行皮下注射【請詳見(~~2.1~~03.2)~~暫無及皮下注射之配劑~~

(Reconstitution)調製方式並依照指引配製為 1mg/mL】。此外，亦可考慮以靜脈注射方式給藥【請詳見用法用量 (2.1~~03.2~~)調製方式】。

VELCADE®是一種高毒性細胞毒性藥物。在使用上以及丟棄時，應遵守適當的特殊作業程序。[1]

已註解 [KT[7]]: 黃色螢光標示為依照 Oct/Nov2021 USPI 修訂

3.2 調製方式

已註解 [KT[8]]: 依資訊整記審查意見「處方與仿單格式表」，將"原核定"仿單之 2.10 靜脈及皮下注射之配製(Reconstitution)段落獨立至 3.2 調製方式

靜脈及皮下注射之配製(Reconstitution)

應使用適當的無菌技術，僅能以 0.9%氯化鈉溶液配製，配製後應為澄清、無色溶液。

不同注射方式應使用不同體積的 0.9%氯化鈉溶液進行配製。Bortezomib 的皮下注射配製濃度(2.5mg/mL)大於靜脈注射配製濃度(1mg/mL)。因為不同給藥途徑有不同濃度的配製濃度，應小心計算給藥體積【請詳見(2.9~~3.1.9~~)用法注意事項】。

每個 3.5mg Bortezomib 單劑小瓶應依照使用途徑依下述【表七】的 0.9%氯化鈉溶液體積進行配製：

表七：靜脈和皮下注射給藥之配製體積和最終濃度

給藥途徑	Bortezomib (mg/vial)	稀釋液(0.9%氯化鈉溶液)	Bortezomib 最終濃度(mg/mL)
靜脈注射	3.5mg	3.5mL	1mg/mL
皮下注射	3.5mg	1.4mL	2.5mg/mL

給予劑量必須個體化以預防過量。決定病人以平方公尺為單位的體表面積(BSA)後，利用下述公式計算出應給予的配製後 Bortezomib 總體積(mL)：

- 靜脈注射(濃度為 1mg/mL)

$$\frac{\text{VELCADE®劑量}(mg/m^2) \times \text{病人的體表面積}(m^2)}{1mg/mL} = \text{應給予的 VELCADE®總體積}(mL)$$

- 皮下注射(濃度為 2.5mg/mL)

$$\frac{\text{VELCADE®劑量}(mg/m^2) \times \text{病人的體表面積}(m^2)}{2.5mg/mL} = \text{應給予的 VELCADE®總體積}(mL)$$

每個 VELCADE®包裝內皆有表明給藥途徑的標籤。在 VELCADE®配製後，這些標籤應直接貼在針筒及小瓶上以協助提醒注射者正確的給藥途徑。

靜脈注射藥品在使用前，須用目視檢查是否有微粒物質或是變色情形，如果有發現變色或是微粒物質，則不應使用該配製溶液。

安定性：

需避光儲存於原包裝中，VELCADE®在包裝上所記載的有效期限內可穩定地儲存。

VELCADE®並無添加抗菌防腐劑，配製過後的VELCADE®溶液應在入小時內使用完畢，需依指示配製時，VELCADE®可以儲存於25℃。配製後之溶液在輸注前可以儲存於原包裝的小瓶內或是注射針筒中，在注射針筒中可以儲存長達八小時，然而，

當曝露在室內光線下，總儲存時間不得超過八小時。

~~1. 劑型和劑量~~

~~注射使用：VELCADE®為單劑小瓶裝，一每個單劑小瓶含有 3.5 毫克白色至灰白色的 Bortezomib 無菌冷凍乾燥粉末，以利確保病人適當的劑量【請詳見(2.10)用法用量】。~~

已註解 [KT[9]]: 依資訊整記審查意見刪「處方與仿單格式表」，已將此段落上移至 1.4 劑型外觀

4. 禁忌症

VELCADE®禁用於對 Bortezomib、Boron 或 Mannitol 過敏的病人(不包含局部反應)。過敏性反應包含在內【請詳見(6.~~1~~8.2)藥物~~不良反應~~副作用/不良反應】。

禁止將 VELCADE®以脊髓腔注射的方式給藥，將 VELCADE®以脊髓腔注射的方式給藥曾發生致死事件。

5. 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

5.1.1 周邊神經病變

VELCADE® 的治療主要是引起周邊感覺神經病變，然而，亦曾有嚴重周邊感覺及運動神經病變的通報案例。先前已有下列症狀(麻痺、腳或手疼痛或有灼痛感)和/或有周邊神經病變症狀的病人在接受VELCADE®治療時，可能會發生周邊神經病變惡化(包括≥第三級)。應監測病人是否出現以下症狀，例如：灼熱感、感覺過敏症、感覺麻痺、皮膚感覺異常、不舒服、神經性疼痛以及虛弱。在多發性骨髓瘤復發第三期試驗VELCADE® 皮下注射 vs 靜脈注射，有24%皮下注射病人及39%靜脈注射病人具≥第二級周邊神經病變。有6%皮下注射病人及15%靜脈注射病人具≥第三級周邊神經病變【請詳見(8.2)副作用/不良反應】。對於先前已有或具高風險周邊神經病變症狀的病人，可考慮一開始就使用VELCADE®皮下注射。

已註解 [KT[10]]: 黃色螢光標示為依照 Oct/Nov2021 USPI 更新，並依格式更新為"原核定"仿單之【請詳見(6.1)藥物不良反應】修改為【請詳見(8.2)副作用/不良反應】

若病人發生周邊神經病變或是惡化，則應調整VELCADE®的劑量以及療程【請詳見(2.~~3~~1.7)用法用量】。在VELCADE® vs. Dexamethasone的多發性骨髓瘤復發第三期試驗中，於劑量調整後，有48%具≥第二級周邊神經病變的病人有改善或是解決周邊神經病變問題。在多發性骨髓瘤的第二期試驗中，有73%因第二級或≥第三級周邊神經病變而停用的病人有改善或是解決周邊神經病變問題~~【請詳見(6.1)藥物不良反應】~~。在接參細胞非已證實有關於周邊神經病變之長期結果研究。

5.1.2 低血壓

低血壓(姿勢性、直立性以及未分類之低血壓)的發生率約為 8%【請詳見(8.2)副作用/不良反應】，這些事件在整個治療過程皆有發現。有昏厥病史、正在服用其他與低血壓有關的藥物以及有脫水現象的病人，發生低血壓的風險可能會升高。處理直立性或是姿勢性低血壓的方式包括降血壓藥物的調整、補充水分、以及投予礦物皮質醇(mineralocorticoids)和/或拟交感神經劑(sympathomimetics)。~~【請詳見(6.1)藥物不良反應】~~

5.1.3 心臟毒性

曾有急性發作或是惡化的腎血性心衰竭以及剛發病的左心室射出率降低的通報案例，這些案例包含沒有左心室射出率降低危險因子的病人【請詳見(8.2)副作用/不良反應】。應經常監控有危險因子或是有心臟疾病的病人。在 VELCADE® vs. Dexamethasone 的多發性骨髓瘤復發試驗中，任何治療相關的心臟異常發生率，在 VELCADE®治療組為 8%，而在 Dexamethasone 治療組則為 5%。心臟衰竭事件(急性肺水腫、肺水腫、心臟衰竭、腎血性心衰竭以及心原性休克)的發生率，在 VELCADE®治療組每項不良反應為≤1%，而在 Dexamethasone 治療組心臟衰竭及腎血性心衰竭為≤1%，其他不良反應(急性肺水腫、肺水腫以及心原性休克) 則沒有通報案例。另外，在臨床試驗中，

亦曾有 QT 間隔延長的單獨發生事件，但其關聯性仍未明。

5.1.4 肺部毒性

在接受 VELCADE®治療的病人中，曾有急性呼吸窘迫症候群(ARDS)及病因不明的急性瀰漫滲透性肺部疾病，例如肺炎、間質性肺炎、肺部浸潤的通報案例，這些症狀有些曾導致病人死亡。

在一臨床試驗中，首兩位接受 Daunorubicin 及 VELCADE®合併連續輸注高劑量的 cytarabine(每天 2g/m²)來治療復發的急性骨髓性白血病病人，在治療初期即死於 ARDS。

給予 VELCADE®治療於本身無左心衰竭或是明顯肺部疾病的病人，仍曾有肺高血壓的通報案例。

考慮停用 VELCADE®以詳細診斷評估新發生或是呈現惡化的心肺相關症狀。

5.1.5 可逆性後大腦白質病變症候群 Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES)

使用 VELCADE®治療的病人中，曾有 PRES (之前稱為 Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome (RPLS))的通報案例，PRES 為一種罕見、可逆性的神經系統異常，症狀包括癲癇、高血壓、頭痛、嗜睡、困惑、失明以及其他視覺與神經系統病症，常用的核磁共振腦部影像來確診。一旦病人出現 PRES 時，應立即停用 VELCADE®。目前對於先前罹患 PRES 的病人重新開始 VELCADE®治療的安全性尚未建立。

5.1.6 胃腸道毒性

使用 VELCADE®治療可能會引起噁心、腹瀉、便秘以及嘔吐【請詳見(6.1~~8.2~~)藥物~~不良反應~~副作用/不良反應】，有時需要使用止吐劑以及止瀉藥物治療。亦可能發生腸阻塞，應適時補充水分及電解質以預防脫水。若嚴重症狀時，應停用 VELCADE®。

5.1.7 血小板減少症 /嗜中性白血球缺乏症(Thrombocytopenia/Neutropenia)

VELCADE®與血小板減少症及嗜中性白血球缺乏症有關並依循一個有最低點的週期性循環，在每個療程之最後一次給藥時會最低，且通常在下一個週期前會恢復到治療前的數值。血小板及嗜中性白血球數目減少及恢復的循環性模式在多發性骨髓瘤與接受細胞淋巴瘤的研究中都具有一致性，且在治療療程中都沒有累積性的血小板減少或嗜中性白血球缺乏的證據。

在使用 VELCADE®治療期間應經常監測全血球計數(CBC)。每次投予 VELCADE®之前都應檢測血小板計數。發生血小板減少症時，應調整劑量/治療時程【請詳見~~表二~~~~表四~~(2.6~~3.1.6~~)用法用量】。曾有在 VELCADE®引發血小板減少症期間發生胃腸及腦內出血的報告。根據已發表的指引，應給予輸血及支持性照護為病人提供支持。

在針對 VELCADE®與 dexamethasone 進行比較的單一藥物、復發性多發性骨髓瘤研究中，所測得的平均血小板計數最低值約為基礎值的 40%。與治療前血小板計數相關之血小板減少症的嚴重度如表八所示。VELCADE®組中的出血事件(≥第 3 級)發生率為 2%，dexamethasone 組則為<1%。

表八：在 VELCADE® vs. Dexamethasone 的多發性骨髓瘤復發試驗中，與治療前血小板計數有關的血小板減少症嚴重性

治療前血小板計數*	病人數目 (N=331) ‡	血小板計數 <10,000/μL 的病人人數(%)	血小板計數為 10,000 至 25,000/μL 的病人人數(%)
≥75,000/μL	309	8 (3%)	36 (12%)
≥50,000/μL 至-<75,000/μL	14	2 (14%)	11 (79%)
≥10,000/μL 至-<50,000/μL	7	1 (14%)	5 (71%)

* 試驗基期之血小板計數需為 50,000/μL 方能參與試驗

‡ 遺失一位病人的試驗基期數據

已註解 [KT[11]: 黃色螢光標示為依照 Oct/Nov2021 USPI 修訂

如表十二所示，在針對先前未曾接受治療之接套細胞淋巴瘤病人合併使用 VELCADE®、rituximab、cyclophosphamide、doxorubicin及prednisone (VcR-CAP)治療的研究中，血小板減少症(≥第4級)的發生率為32%，在rituximab、cyclophosphamide、doxorubicin、vincristine及prednisone (R-CHOP)治療組中則為1%。在VcR-CAP組中，出血事件(≥第3級)的發生率為1.7% (4例)，R-CHOP組則為1.2% (3例)。

有23%的VcR-CAP組病人及3%的R-CHOP組病人接受血小板輸注治療。

在VcR-CAP組中，嗜中性白血球缺乏症(≥第4級)的發生率為70%，R-CHOP組則為52%。在VcR-CAP組中，發燒性嗜中性白血球缺乏症(≥第4級)的發生率為5%，R-CHOP組則為6%。在VcR-CAP組中，接受骨髓生長因子支持治療的比率為78%，R-CHOP組則為61%。

5.1.8 腫瘤溶解症候群 (Tumor Lysis Syndrome)

在 VELCADE®治療曾被通報腫瘤溶解症候群。高風險的腫瘤溶解症候群病人在治療前具有高腫瘤負荷的特徵；對這類病人應密切監測及謹慎注意。

5.1.9 肝毒性

在同時併用多種藥物以及罹患嚴重疾病的病人中，曾有肝臟衰竭的通報案例；其他曾通報過的肝臟事件包括肝臟酵素增加、高膽紅素血症以及肝炎，應停用 VELCADE®來評估回復性，然而對這類病人再次投藥的相關資料仍有限。

5.1.10 -血栓性微血管病變

在接受 VELCADE®治療之病人的上市後使用經驗中，曾有發生血栓性微血管病變(有時具有致命性)的病例報告，包括血栓性血小板減少性紫斑症/溶血性尿毒症候群(TTP/HUS)。應監視病人是否出現 TTP/HUS 的徵兆與症狀，如果懷疑發生此類病變，應停用 VELCADE®並進行評估。在 TTP/HUS 的診斷排除之後，可考慮重新開始使用 VELCADE®。目前並不確知對先前曾發生 TTP/HUS 的病人重新開始使用 VELCADE®治療的安全性。

5.1.11 -胚胎毒性

依據作用機轉及動物實驗發現，投予 VELCADE®至懷孕母體會造成胚胎傷害。在器官發生期之懷孕兔子投與劑量大約 0.5 倍臨床劑量(1.3mg/m² 體表面積為基礎計算)的 Bortezomib 會發生著床後流產(post-implantation loss)及活胎數目下降。【請詳見(8.1~~6.1~~)特殊族群~~之使用~~注意事項】

~~具有生育力的婦女曾接受 VELCADE®治療時應避免懷孕。[illegible]~~ 具有生育力的女性~~治療期間及最後一次使用 VELCADE® 後六個月內必須採取~~ 採取~~有效的~~避孕措施。應囑咐~~女性伴侶~~具生育能力的男性病人，在使用 VELCADE®治療期間及治療後四個月內必須採取~~有效的~~避孕措施。若已懷孕或即將懷孕的病人接受 VELCADE®治療，病人應被告知胎兒的潛在風險。【請詳見(8.1~~1~~~~及~~8.3~~6.1 及 6.3~~)特殊族群~~之使用~~注意事項、(4.3~~10.3.1~~)~~禁忌~~~~毒理學~~~~毒理研究~~】

已註解 [KT[12]: 黃色螢光標示為依照 Oct/Nov2021 USPI 修訂

已註解 [KT[13]: 綠色螢光標示為依照 12 May 2022 HA 校對草稿修文句順序

6. 特殊族群之使用注意事項

6.1 懷孕

風險概要

從 VELCADE®作用機制【請詳見(12.410.1)-臨床藥理學藥理特性】及動物試驗發現，對孕婦投予 VELCADE®可能會導致胎兒傷害。目前無臨床試驗對懷孕婦女使用 VELCADE®該藥物相關的風險。。在兔子的試驗中，在低於臨床劑量下，bortezomib 會導致胚胎-胎兒死亡【請詳見(8.16.1)資料】。請告知懷孕婦女對胚兒有潛在的危險性。

無論母親的健康或使用藥物為何，懷孕期間的不良後果都會發生，對於重大出生缺陷及流產的估計風險目前仍未知。在美國總人口，臨床上確認懷孕的重大出生缺陷及流產的估計風險分別為 2-4%及 15-20%。

資料

動物試驗的資料

對在器官發生期之大鼠及兔子進行之非臨床發育毒性試驗中，投與最高測試劑量(對於大鼠為 0.075 mg/kg(0.5 mg/m²)；對於兔子則為 0.05 mg/kg(0.6 mg/m²))後，Bortezomib 並無致畸胎作用。這樣的劑量(以體表面積為基礎計算)大約是臨床劑量 1.3 mg/m² 的 0.5 倍。

在兔子的試驗中，在低於臨床劑量下(以體表面積為基礎計算，大約是臨床劑量 1.3 mg/m² 的 0.5 倍)，bortezomib 會導致胚胎-胎兒死亡。

對於在器官發生期之懷孕兔子投與 0.05mg/kg (0.6 mg/m²)之 Bortezomib 會發生明顯的著床後流產(post-implantation loss)及活胎數目下降。此研究所獲得之存活胎兒皆顯示體重有顯著降低。

6.2 哺乳授乳

風險概要

目前還沒有相關數據證明 bortezomib 或其代謝物會出現在人類乳汁、授哺乳嬰兒受藥物的影響或是藥物對產生乳汁的作用。

由於許多藥物都會分泌至人類乳汁中而且授哺乳的嬰兒可能發生 VELCADE®的嚴重不良反應仍未知，應該告知接受 VELCADE®治療期間及接受治療後兩個月內的哺乳婦女應中斷授乳。

6.3 有生育能力的女性與男性女性及男性生育力

依據 VELCADE®作用機制及動物試驗發現，對孕婦投予 VELCADE®可能會導致胎兒傷害【請詳見(8.16.1) 特殊族群之使用注意事項】。

懷孕測試

在投予 VELCADE®治療前，應對具生育力的女性進行驗孕。

避孕

女性

告知具有生育力的女性，在投予 VELCADE®治療期間及投予最後一劑後至少七個月內應採取有效的避孕措施。

男性

已註解 [KT[14]: 依資料登記審查準則「處方藥仿照格式表」，" 原核定" 仿原「8.特殊族群之使用」段落上移至此，並修改段落標題：

6.1 懷孕：原核定版「8.1 懷孕」

6.2 哺乳：原核定版「8.2 授乳」

6.3 有生育能力的男性與女性：原核定版「8.3 女性及男性生育力」

6.4 小兒：原核定版「8.4 兒科使用」

6.5 老年人：原核定版「8.5 老年人使用」

6.6 肝功能不全：原核定版「8.7 肝功能損傷」

6.7 腎功能不全：原核定版「8.6 腎功能損傷」

6.8 糖尿病病人：原核定版「8.8 糖尿病病人」

已註解 [KT[15]: 黃色螢光標示為依照 Oct/Nov 2021 USPI 更新

已註解 [KT[16]: 黃色螢光標示為依照 Oct/Nov 2021 USPI 更新

對女性性伴侶[redacted]具生育能力的男性病人在使用 VELCADE®治療期間及投予最後一劑後至少四個月內應採取有效的避孕措施。

已註解 [KT[17]: 綠色標示為依照 12 May 2022 HA 檢討結果修正

不孕

依據 VELCADE®作用機制及動物試驗發現，VELCADE®可能對男性或女性生育力有潛在的影響【請詳見(13.410.3.1)非臨床毒理學藥理特性】。

6.4 小兒使用注意

VELCADE®用於兒童病人的安全性及有效性尚未確定。

VELCADE®作用加強之再誘導性化療(reinduction chemotherapy)的療效及安全性已在一項單組、多中心、非隨機分組的合作小組試驗中，針對非巴急性淋巴母細胞(前期 B 細胞急性淋巴性白血病 77%、T 細胞急性淋巴性白血病 16%，T 細胞非巴母細胞型淋巴瘤[T-cell lymphoblastic lymphoma (LL)] 7%)之兒童及年輕成人病人進行評估。全部病人皆在初次診斷後 36 個月內復發。在 3 個隨機(block)使用有效的誘導多重藥物化療療法，第 1 區塊的藥物包含 vincristine、prednisone、doxorubin 與 pegaspargase；第 2 區塊包含 cyclophosphamide、etoposide 與 methotrexate；第 3 區塊包含高劑量 cytosine arabinoside 與 asparaginase。1.3 mg/m² 劑量的 VELCADE®以靜脈推注方式在第 1 區塊的第 1、4、8 及 11 天與第 2 區塊的第 1、4 及 8 天施打。總計有 140 位急性淋巴性白血病(ALL)或非巴母細胞型淋巴瘤(LL)病人從研究與試驗基礎安全性評估，年齡中位數為 10 歲(範圍：1 至 26 歲)，57%為男性，70%為白人，14%為黑人，4%為亞洲人，2%為美國印第安人／阿拉斯加土著，1%為夏威夷原住民。

療效係針對以下預先指定的病人子群進行評估：試驗所收錄的前 60 位可評估的前 B 細胞急性淋巴性白血病病人(≤21 歲且於診斷後 36 個月內復發)，評第 36 天的完全緩解(Complete Remission)率與曾接受不含 VELCADE®之加強基礎療法(backbone therapy)的歷史對照組進行比較。數據顯示添加 VELCADE®對完全緩解(Complete Remission)率有任何影響。

與使用不含 VELCADE®之基礎療法(backbone therapy)的歷史對照組相較，添加 VELCADE®至化療基礎療法時並無新的安全性顧慮。

兒童病人之體表面積(BSA)校正後的 bortezomib 清除率與成人相近。

6.5 老年人使用

現發之多發性骨髓瘤試驗納入 669 位病人，有 245 位(佔 37%)為 65 歲或以上之病人；125 位(佔 38%)為 VELCADE®組；而 120 位(佔 36%)為 Dexamethasone 組。相較於 Dexamethasone，VELCADE®用於≥65 歲病人有較長的到達疾病惡化時間中位數(median time to progression)以及反應持續期間中位數(median duration of response)[分別為 5.5 個月 vs. 4.3 個月以及 8.0 個月 vs. 4.9 個月]。在 VELCADE®組，年齡≥65 歲之可評估病人中有 40% (n=46) 為有反應(CR+PR)，相較於 Dexamethasone 組則只有 18% (n=21)。VELCADE®之第 3 級和第 4 級不良事件發生率對於≤50 歲、51 至 64 歲及≥65 歲的病人分別為 64%、75%及 75%。【請詳見(6.18.2)特別不良反應/副作用/不良反應及(14.112.1)臨床試驗資料】

未觀察到 VELCADE®用於≥65 歲和較年輕的病人在安全性或療效上有顯著差異；但

不能排除某些年紀較大的病人會有較高的毒性。

6.6 肝功能不全

對輕度肝功能不全(總膽紅素<1 x ULN 且 AST > ULN，或總膽紅素>1 至 1.5 x ULN 且 AST 為任意值)的病人，並不建議調整起始劑量。中度(總膽紅素在1.5 至 3 x ULN 且 AST 為任意值)及嚴重(總膽紅素> 3 x ULN 且 AST 為任意值)肝功能[redacted]病人的 Bortezomib 曝藥量會增加，對中度或嚴重肝功能[redacted]的病人，應降低起始劑量。【請詳見(3.1.8)用法用量、(11)藥物動力學特性】

6.7 腎功能損傷不全

對腎功能損傷[redacted]的病人，並不建議調整 VELCADE® 的起始劑量。對須接受腎透析治療的病人，應在透析程序完成之後再投予 VELCADE®。【請詳見(12.3.11)臨床藥理學藥物動力學特性】

~~一肝功能損傷~~

~~對輕度肝功能損傷(總膽紅素<1 x ULN 且 AST > ULN，或總膽紅素>1 至 1.5 x ULN 且 AST 為任意值)的病人，並不建議調整起始劑量。中度(總膽紅素在1.5 至 3 x ULN 且 AST 為任意值)及嚴重(總膽紅素> 3 x ULN 且 AST 為任意值)肝功能損傷的病人的 Bortezomib 曝藥量會增加，對中度或嚴重肝功能損傷的病人，應降低起始劑量。【請詳見(3.8)用法用量、(12.3)臨床藥理學】~~

6.8 [redacted]

糖尿病病人

臨床試驗中，接受口服降血糖藥物之糖尿病病人曾通報過低血糖及高血糖。服用口服降血糖藥物之病人接受 VELCADE® 治療時，可能需要密切監控其血糖濃度及調整降血糖用藥之劑量。

7. 藥物交互作用

7.1 其他藥物對 VELCADE® 的影響

強效 CYP3A4 誘導劑

與強效 CYP3A4 誘導劑併用會降低 bortezomib 的曝藥量【請詳見(12.3.11)臨床藥理學藥物動力學特性】，這可能會導致 VELCADE® 的療效降低。應避免與強效 CYP3A4 誘導劑併用。

強效 CYP3A4 抑制劑

與強效 CYP3A4 抑制劑併用會增加 Bortezomib 曝藥量【請詳見(12.3.11)臨床藥理學藥物動力學特性】，這可能會升高發生 VELCADE® 毒性反應的風險。因此，當 Bortezomib 與強效 CYP3A4 抑制劑併用時應密切監測病人的 Bortezomib 毒性徵狀及考慮減低 Bortezomib 的劑量。

7.2 與 VELCADE® 不會發生具臨床意義之交互作用的藥物

將 VELCADE® 與 dexamethasone、omeprazole 或 melphalan 併用並合併投予 prednisone 時，並未發現任何具臨床意義的藥物交互作用【請詳見(12.3.11)臨床藥理學藥物動力學特徵】。

8. 副作用/不良反應

已註解 [KT[18]]: 綠色標示為依據 12 May 2022 HA 核定草本修正，與6.6 肝功能不全內容翻譯不一致

已註解 [KT[19]]: 綠色標示為依據 12 May 2022 HA 核定草本修正

已註解 [KT[20]]: 依照臨藥記憶準則「處方藥仿製模式表」，調整"原核定"的第"6.藥物不良反應"章節至8.「副作用/不良反應」，並修改小節序號及標題：
8.1 臨床重要副作用/不良反應：原核定版「6.藥物不良反應」第一段
8.2 臨床試驗經驗：原核定版「6.1 臨床試驗之安全性資料」
8.3 上市後經驗：原核定版「6.2 上市後用藥經驗」

8.1 臨床重要副作用/不良反應藥物不良反應

下列具臨床意義的藥物不良反應亦會在本仿單中的其他說明段討論：

- 周邊神經病變【請詳見(5.1.1)警語及注意事項】
- 低血壓【請詳見(5.1.2)警語及注意事項】
- 心臟毒性【請詳見(5.1.3)警語及注意事項】
- 腎部毒性【請詳見(5.1.4)警語及注意事項】
- 可逆性後大腦白質病變症候群【請詳見(5.1.5)警語及注意事項】
- 胃腸道毒性【請詳見(5.1.6)警語及注意事項】
- 血小板減少症(Thrombocytopenia)/嗜中性白血球缺乏症(Neutropenia)【請詳見(5.1.7)警語及注意事項】
- 腫瘤溶解症候群(Tumor Lysis Syndrome)【請詳見(5.1.8)警語及注意事項】
- 肝毒性【請詳見(5.1.9)警語及注意事項】
- 血栓性微血管病變【請詳見(5.1.10)警語及注意事項】

8.2 臨床試驗之安全性資料經驗

由於臨床試驗是在廣泛的條件及情況下執行，在藥物的臨床試驗中所觀察到的不良反應發生率並不能直接與其他藥物臨床試驗的發生率作比較，而且也可能無法反映到實際臨床上觀察到的發生率。

先前未治療的多發性骨髓瘤病人之臨床試驗藥劑

【表九】說明了在一項前瞻性隨機試驗中，340 名先前未曾接受多發性骨髓瘤治療的病人，接受靜脈給予的 VELCADE®(1.3mg/m²)且合併使用 Melphalan(9 mg/m²) 和 Prednisone(60 mg/m²)的安全性資料。

VELCADE® 合併使用 Melphalan/Prednisone 的安全性資料與已知的 VELCADE® 及 Melphalan/Prednisone 的安全性資料一致。

表九：先前未接受過治療之多發性骨髓瘤試驗中，被為常見之第 3 級和≥第 4 級強度的不良事件(於 VELCADE®, Melphalan & Prednisone 治療組中發生率≥10%)

	VELCADE®, Melphalan & Prednisone (N=340)			Melphalan & Prednisone (N=337)		
身體系統	總數	毒性級數，n(%)		總數	毒性級數，n(%)	
不良事件	n(%)	3	≥4	n(%)	3	≥4
血液及淋巴系統異常						
血小板減少症	164(48)	60(18)	57(17)	140(42)	48(14)	39(12)
嗜中性白血球缺乏症	160(47)	101(30)	33(10)	143(42)	77(23)	42(12)
貧血	109(32)	41(12)	4(1)	156(46)	61(18)	18(5)
白血球減少症	108(32)	64(19)	8(2)	93(28)	53(16)	11(3)
淋巴球減少症	78(23)	46(14)	17(5)	51(15)	26(8)	7(2)
胃腸具常						
噁心	134(39)	10(3)	0	70(21)	1(<1)	0
腹瀉	119(35)	19(6)	2(1)	20(6)	1(<1)	0
嘔吐	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
神經系統異常						

已註解 [KT[21]]: 綠色標示為依據 Oct/Nov2021 USPI 翻譯

周邊神經病變*	156(46)	42(12)	2(1)	4(1)	0	0
神經痛(Neuralgia)	117(34)	27(8)	2(1)	1(<1)	0	0
皮膚感覺異常(paresthesia)	42(12)	6(2)	0	4(1)	0	0
一般性異常及投藥部位反應						
疲勞	85(25)	19(6)	2(1)	48(14)	4(1)	0
無力(Asthenia)	54(16)	18(5)	0	23(7)	3(1)	0
發熱	53(16)	4(1)	0	19(6)	1(<1)	1(<1)
感染						
帶狀疱疹(Herpes Zoster)	39(11)	11(3)	0	9(3)	4(1)	0
代謝及營養異常						
厭食症	64(19)	6(2)	0	19(6)	0	0
皮膚及皮下組織異常						
疹	38(11)	2(1)	0	7(2)	0	0
精神異常						
失眠	35(10)	1(<1)	0	21(6)	0	0

* 代表無法分類周邊神經病變的最高等級

復發的多發性骨髓瘤隨機試驗

以下的安全性資料以及【表十】為在復發的多發性骨髓瘤病人臨床試驗中，曝露於VELCADE*(n=331)或 Dexamethasone(n=332)所觀察到的情形。在三週療程(21 天療程)的前兩週，VELCADE*以每週兩次、1.3mg/m^2 的劑量靜脈注射投予，在經過 8 個 21 天的療程後，病人繼續依每週的治療時程，接受 3 個為期 35 天的療程。治療期最長可達 11 個療程(9 個月)，平均治療期則為 6 個療程(4.1 個月)，病人須有可見的疾病且接受過 1~3 種治療方可納入試驗，納入病人的年齡無上限。肌酐酸清除率可低至 20ml/min 且膽紅素範圍可高至正常上限值的 1.5 倍，整體不良事件發生率並無性別及年齡上的差異，且大部分病人為白種人。【請詳見(14+12.1)臨床試驗資料】

在 331 名接受 VELCADE*治療的病人中，最常被通報(＞20%)的不良事件為噁心(52%)、腹瀉(52%)、疲勞(39%)、周邊神經病變(35%)、血小板過低(33%)、便秘(30%)、嘔吐(29%)及厭食(21%)。332 名 Dexamethasone 治療組的病人最常被通報(＞20%)的不良事件包括疲勞(25%)。有 8%的 VELCADE*治療組病人發生第 4 級的不良事件，最常見的毒性反應有血小板減少症(4%)及嗜中性白血球缺乏症(2%)。有 9%的 Dexamethasone 治療組病人發生第 4 級的不良事件，全部 Dexamethasone 相關第 4 級的不良事件低於 1%。

復發的多發性骨髓瘤試驗中導致中斷治療的案件及嚴重不良事件 (SAEs)

嚴重不良事件的定義為只要有死亡、危及生命、需要住院或須延長住院時間、導致明顯殘疾、或是屬於重要的醫療事件者。總共有 80 位(24%)VELCADE*治療組的病人在試驗中發生嚴重不良事件，Dexamethasone 治療組的病人亦然(83 位(25%))。在 VELCADE*治療組中，最常被通報的嚴重不良事件有腹瀉(3%)、脫水、帶狀疱疹、發熱、噁心、嘔吐、呼吸困難及血小板過低(各佔 2%)。在 Dexamethasone 治療組中，最常被通報的嚴重不良事件有肺炎(4%)、高血糖(3%)、發燒以及精神異常(各佔 2%)。

總共有 145 位病人因發生被試驗主持人評估為與藥物相關的不良事件而退出試驗

(331 位 VELCADE*治療組病人中有 84 位(25%)，而 332 位 Dexamethasone 治療組病人中有 61 位(18%))。在 331 名 VELCADE*治療組病人中，最常被通報導致退出試驗且與藥物相關的不良事件為周邊神經病變(8%)。在 332 名 Dexamethasone 治療組病人中，最常被通報導致退出試驗且與藥物相關的不良事件為精神異常以及高血糖(各為 2%)。

在復發的多發性骨髓瘤試驗中，有四件死亡案例被認為與 VELCADE*有關：心因性休克、呼吸功能不足、對血栓性心臟病及心搏停止各 1 件。有四件死亡案例被認為與 dexamethasone 有關：2 件為敗血症，1 件為細菌性腦膜炎，而 1 件為在家猝死。

在復發多發性骨髓瘤 VELCADE* vs. Dexamethasone 的試驗中最常被通報的不良事件

在復發的多發性骨髓瘤試驗中最常被通報的不良事件列於【表十】，包括在 VELCADE*治療組中，所有發生率≥10%的不良事件。

表十：在復發多發性骨髓瘤 VELCADE* vs. Dexamethasone 的試驗中最常被通報之第 3 級和第 4 級不良事件(於 VELCADE*治療組中發生率≥10%)(N=663)

不良事件	治療組					
	VELCADE*(n=331)[n(%)[			Dexamethasone(n=332)[n(%)[		
	所有事件	第 3 級事件	第 4 級事件	所有事件	第 3 級事件	第 4 級事件
任何不良事件	324(98)	193(58)	28(8)	297(89)	110(33)	29(9)
噁心	172(52)	8(2)	0	31(9)	0	0
未分類之腹瀉	171(52)	22(7)	0	36(11)	2(<1)	0
疲勞	130(39)	15(5)	0	82(25)	8(2)	0
周邊神經病變*	115(35)	23(7)	2(<1)	14(4)	0	1(<1)
血小板減少症	109(33)	80(24)	12(4)	11(3)	5(2)	1(<1)
便秘	99(30)	6(2)	0	27(8)	1(<1)	0
未分類之嘔吐	96(29)	8(2)	0	10(3)	1(<1)	0
厭食	68(21)	8(2)	0	8(2)	1(<1)	0
發燒(Pyrexia)	66(20)	2(<1)	0	21(6)	3(<1)	1(<1)
皮膚感覺異常	64(19)	5(2)	0	24(7)	0	0
未分類之貧血	63(19)	20(6)	1(<1)	21(6)	8(2)	0
未分類之頭痛	62(19)	3(<1)	0	23(7)	1(<1)	0
嗜中性白血球缺乏症	58(18)	37(11)	8(2)	1(<1)	1(<1)	0
未分類之疹	43(13)	3(<1)	0	7(2)	0	0
未分類之食慾降低	36(11)	0	0	12(4)	0	0
未分類之呼吸困難	35(11)	11(3)	1(<1)	37(11)	7(2)	1(<1)
未分類之腹痛	35(11)	5(2)	0	7(2)	0	0
衰弱	34(10)	10(3)	0	28(8)	8(2)	0

* 代表最高等級

第 2 期、開放性、復發的多發性骨髓瘤延伸試驗的安全性經驗

在第 2 期延伸性試驗中的 63 位病人，並未觀察到延長的 VELCADE*治療有新的累積性或新的長期毒性。這些病人的總治療時間為 5.3 至 23 個月，這包括在先前的 VELCADE*試驗中以 VELCADE*治療的時間。【請詳見(14+12.1)臨床試驗資料】

皮下 vs.靜脈注射 VELCADE*的第 3 期、開放性、復發的多發性骨髓瘤研究的安全性經驗

有一個以 1.3mg/m² 建議劑量進行的第 3 期研究評估 VELCADE*皮下注射的安全性和有效性。這是一個有 222 位復發之多發性骨髓瘤病人的皮下 vs.靜脈注射 VELCADE*隨機、對照研究。下述的安全性數據和【表十一】為曝露於 VELCADE*皮下注射(n<u>N</u>=147)或 VELCADE*靜脈注射(n<u>N</u>=74)的資料【請詳見14.4<u>12.1</u>臨床試驗資料】。

表十一：在皮下 vs.靜脈注射 VELCADE*的復發多發性骨髓瘤研究(N=221)中，最常被通報之第 3 級和≧第 4 級不良事件(發生率≧10%)

身體系統 不良事件	皮下注射 (N=147) 總數 n(%)	毒性等級，n(%) 3	 ≧4	靜脈注射 (N=74) 總數 n(%)	毒性等級，n(%) 3	 ≧4
血液和淋巴系統異常						
貧血	28(19)	8(5)	0	17(23)	3(4)	0
白血球減少	26(18)	8(5)	0	15(20)	4(5)	1(1)
嗜中性白血球缺乏症	34(23)	15(10)	4(3)	20(27)	10(14)	3(4)
血小板減少症	44(30)	7(5)	5(3)	25(34)	7(9)	5(7)
腸胃異常						
腹瀉	28(19)	1(1)	0	21(28)	3(4)	0
噁心	24(16)	0	0	10(14)	0	0
嘔吐	13(9)	3(2)	0	8(11)	0	0
一般異常和投藥部位反應						
虛弱	10(7)	1(1)	0	12(16)	4(5)	0
疲勞	11(7)	3(2)	0	11(15)	3(4)	0
發燒	18(12)	0	0	6(8)	0	0
神經系統異常						
神經痛	34(23)	5(3)	0	17(23)	7(9)	0
周邊神經病變*	55(37)	8(5)	1(1)	37(50)	10(14)	1(1)

備註：安全性資料：147 位病人接受皮下注射，74 位病人接受靜脈注射，這些病人都接受至少 1 劑的研究藥物。
*代表 MedDRA 最高等級。

皮下和靜脈注射治療組的安全性數據大致相同。但有些≧第 3 級的不良事件發生率在兩組間卻有差異。通報差距≧5%的有神經痛(皮下注射 3% vs.靜脈注射 9%)、周邊神經病變(皮下注射 6% vs.靜脈注射 15%)、嗜中性白血球缺乏症(皮下注射 13% vs.靜脈注射 18%)和血小板減少症(皮下注射 8% vs.靜脈注射 16%)。
有 6%的皮下注射組病人將局部反應(大多為發紅)通報為不良事件，僅有 2 位(1%)病人通報有嚴重的反應，其中一例為搔癢，另一例為發紅。局部反應造成一位病人降低注射濃度以及另一位病人停藥。局部反應事件消除的中位數時間為 6 天。
有 31%的皮下注射組病人因藥物相關不良事件而降低劑量，而靜脈注射治療組則為 43%。最常見導致降低劑量的不良事件包括周邊感覺神經病變(皮下注射治療組 17%

vs.靜脈注射治療組 31%)和神經痛(皮下注射治療組 11% vs.靜脈注射治療組 19%)。
在皮下 vs.靜脈注射 VELCADE*的復發之多發性骨髓瘤試驗中，導致中斷治療的事件及最重不良事件(SAEs)

皮下(20%)和靜脈注射(19%)治療組有相似的嚴重不良事件發生率。最常被皮下注射治療組通報的嚴重不良事件為肺炎和發燒(各佔 2%)。而最常被靜脈注射治療組通報的嚴重不良事件則為肺炎、腹瀉、周邊感覺神經病變(各佔 3%)。
在皮下注射治療組有 27 位(18%)病人因藥物相關的不良事件而終止試驗，而在靜脈注射治療組則為 17 位(23%)。在皮下注射治療組的 147 位病人中，最常被通報導致終止試驗的藥物相關事件為周邊感覺神經病變(5%)和神經痛(5%)。而在靜脈注射治療組的 74 位病人中，最常被通報導致終止試驗的藥物相關事件為周邊感覺神經病變(9%)和神經痛(9%)。
有皮下注射治療組的 2 位病人 (1%) 及在靜脈注射治療組的 1 位病人 (1%)被通報為因藥物相關不良反應事件而導致死亡。在皮下注射治療組，其死亡原因為 1 位為肺炎及 1 位為猝死。在靜脈注射治療組，此位病人死亡原因為冠狀動脈供血不足。
針對先前未曾接受治療之被套細胞淋巴瘤病人所進行之臨床試驗的安全性經驗

表十二所列為 240 位先前未曾接受治療的被套細胞淋巴瘤病人在一項前瞻性隨機分組研究中接受靜脈注射 VELCADE* (1.3 mg/m²)合併 rituximab (375 mg/m²)、cyclophosphamide (750 mg/m²)、doxorubicin (50 mg/m²)及 prednisone (100 mg/m²) (VcR-CAP)治療的安全性資料。
有 31%的 VcR-CAP 組病人及 23%的對照組(rituximab、cyclophosphamide、doxorubicin、vincristine 及 prednisone [R-CHOP])治療組病人被通報發生嚴重，包括肺炎(主要選用抗菌劑) (VcR-CAP 組 8%，R-CHOP 組 5%)。

表十二：在針對先前未曾接受治療之被套細胞淋巴瘤病人所進行的試驗中，最常通報的第3級與≧第4級的不良反應(≧ 5%)

身體系統 不良反應	VcR-CAP (n=240) 所有等級 n (%)	毒性等級 3 n (%)	毒性等級 ≧4 n (%)	R-CHOP (n=242) 所有等級 n (%)	毒性等級 3 n (%)	毒性等級 ≧4 n (%)
血液和淋巴系統異常						
嗜中性白血球缺乏症	209 (87)	32 (13)	168 (70)	172 (71)	31 (13)	125 (52)
白血球減少症	116 (48)	34 (14)	69 (29)	87 (36)	39 (16)	27 (11)
貧血	106 (44)	27 (11)	4 (2)	71 (29)	23 (10)	4 (2)
血小板減少症	172 (72)	59 (25)	76 (32)	42 (17)	9 (4)	3 (1)
發燒性嗜中性白血球缺乏症	41 (17)	24 (10)	12 (5)	33 (14)	17 (7)	15 (6)
淋巴球減少症	68 (28)	25 (10)	36 (15)	28 (12)	15 (6)	2 (1)
神經系統異常						
周邊神經病變*	71 (30)	17 (7)	1 (<1)	65 (27)	10 (4)	0
感覺遲鈍	14 (6)	3 (1)	0	13 (5)	0	0
皮膚感覺異常	14 (6)	2 (1)	0	11 (5)	0	0
神經痛	25 (10)	9 (4)	0	1 (<1)	0	0
全身性異常與投藥部位症狀						
疲倦	43 (18)	11 (5)	1 (<1)	38 (16)	5 (2)	0

發燒	48 (20)	7 (3)	0	23 (10)	5 (2)	0
虛弱	29 (12)	4 (2)	1 (<1)	18 (7)	1 (<1)	0
周邊水腫	16 (7)	1 (<1)	0	13 (5)	0	0
胃腸道異常						
噁心	54 (23)	1 (<1)	0	28 (12)	0	0
便秘	42 (18)	1 (<1)	0	22 (9)	2 (1)	0
口炎	20 (8)	2 (1)	0	19 (8)	0	1 (<1)
腹瀉	59 (25)	11 (5)	0	11 (5)	3 (1)	1 (<1)
嘔吐	24 (10)	1 (<1)	0	8 (3)	0	0
腹脹	13 (5)	0	0	4 (2)	0	0
感染與寄生蟲侵染						
肺炎	20 (8)	8 (3)	5 (2)	11 (5)	5 (2)	3 (1)
皮膚與皮下組織異常						
禿髮	31 (13)	1 (<1)	1 (<1)	33 (14)	4 (2)	0
代謝與營養異常						
高血糖	10 (4)	1 (<1)	0	17 (7)	10 (4)	0
食慾降低	36 (15)	2 (1)	0	15 (6)	1 (<1)	0
血管異常						
高血壓	15 (6)	1 (<1)	0	3 (1)	0	0
精神異常						
失眠	16 (7)	1 (<1)	0	8 (3)	0	0

縮寫：R-CHOP=rituximab、cyclophosphamide、doxorubicin、vincristine及prednisone；VcR-CAP=VELCADE®、rituximab、cyclophosphamide、doxorubicin及prednisone。

* 代表無法分類之周邊神經病變的最高等級

在VcR-CAP組中，帶狀疱疹的發生率為4.6%，R-CHOP組則為0.8%。在臨床試驗計畫書修訂後常規給予預防性的抗病毒藥物治療。在≥第3級之出血事件方面，2組發生率相當(VcR-CAP組有4位病人，R-CHOP組有3位病人)。在VcR-CAP組中，所有≥第3級的出血事件最後都完全緩解，無後遺症。

有8%的VcR-CAP組病人及6%的R-CHOP組病人因發生不良反應而停止治療。在VcR-CAP組中，最常通報的導致停止治療的不良反應為周邊感覺神經病變(1%；3位病人)。在R-CHOP組中，最常通報的導致停止治療的不良反應為發燒性嗜中性白血球缺乏症(<1%；2位病人)。

安全性的整合性摘要(復發的多發性骨髓瘤以及被套細胞淋巴瘤)

將先前已治療的多發性骨髓瘤(N=1008)和被套細胞淋巴瘤(N=155)共1163位受試者的第2和第3期VELCADE®單獨治療(為期2週、每週兩次、1.3 mg/m²/dose並接續一個為期10天的休息期)研究所得之安全性資料加以整合並製表。此分析並不包含皮下vs.靜脈注射VELCADE®的第3期、開放性、復發的多發性骨髓瘤研究數據。在這些整合的試驗中，VELCADE®對於多發性骨髓瘤及被套細胞淋巴瘤病人的安全性是相似的。

在整合性的分析中，最常通報的(>20%)不良事件為噁心(49%)、腹瀉(46%)、虛弱感(包括疲勞(41%)及衰弱(11%))、周邊神經病變(38%)、血小板減少症(32%)、嘔吐(28%)、便秘(25%)及發燒(21%)。百分之十一(11%)的病人經歷過至少1次≥第4級的毒性反應，最常見的是血小板減少症(4%)及嗜中性白血球缺乏症(2%)。

在第2期復發的多發性骨髓瘤研究數據，當VELCADE®靜脈給予時，有5%被通報發生局部皮膚刺激反應，但VELCADE®外溢與造成組織損傷並無關聯性。

在安全性的整合性摘要中，導致中斷治療的事件及嚴重不良事件(SAEs)

在臨床試驗中，總共有26%的病人發生嚴重不良事件。最常通報的嚴重不良事件包括腹瀉、嘔吐及發燒(各佔3%)及噁心、脫水及血小板減少症(各佔2%)及肺炎、呼吸困難、周邊神經病變及帶狀疱疹(各佔1%)。

有22%的病人發生試驗主持人認定為與藥物有關並導致中途退出試驗的不良反應。中途退出試驗的原因包括周邊神經病變(8%)及疲勞、血小板減少症和腹瀉(各佔2%)。

總共有2%的病人死亡，而被試驗主持人認定為可能與試驗藥物有關的死因包括：心搏停止、對血性心衰竭、呼吸衰竭、腎衰竭、肺炎及敗血症。

在安全性的整合性摘要中，最常被通報的不良事件

【表十三】列出最常見的不良事件，其中包括了所有發生率≥10%的不良事件。在沒有隨機分配對照組的情況下，通常無法分辨不良事件是藥物所造成的或只是反應病人的潛在疾病。請詳見隨後在特殊不良反應的討論。

表十三：在使用1.3mg/m² 的劑量於復發的多發性骨髓瘤及被套細胞淋巴瘤試驗之整合性分析中最常被通報(全部組別的發生率皆≥10%)的不良事件(N=1163)

	所有病人 (N=1163)		多發性骨髓瘤 (N=1008)		被套細胞淋巴瘤 (N=155)	
不良事件	所有事件	≥第3級	所有事件	≥第3級	所有事件	≥第3級
噁心	567(49)	36(3)	511(51)	32(3)	56(36)	4(3)
未分類之腹瀉	530(46)	83(7)	470(47)	72(7)	60(39)	11(7)
疲勞	477(41)	86(7)	396(39)	71(7)	81(52)	15(10)
周邊神經病變*	443(38)	129(11)	359(36)	110(11)	84(54)	19(12)
血小板減少症	369(32)	295(25)	344(34)	283(28)	25(16)	12(8)
未分類之嘔吐	321(28)	44(4)	286(28)	40(4)	35(23)	4(3)
便秘	296(25)	17(1)	244(24)	14(1)	52(34)	3(2)
發燒 (Pyrexia)	249(21)	16(1)	233(23)	15(1)	16(10)	1(<1)
厭食	227(20)	19(2)	205(20)	16(2)	22(14)	3(2)
未分類之貧血	209(18)	65(6)	190(19)	63(6)	19(12)	2(1)
未分類之頭痛	175(15)	8(<1)	160(16)	8(<1)	15(10)	0
嗜中性白血球缺乏症	172(15)	121(10)	164(16)	117(12)	8(5)	4(3)
未分類之疹	156(13)	8(<1)	120(12)	4(<1)	36(23)	4(3)
皮膚感覺異常	147(13)	9(<1)	136(13)	8(<1)	11(7)	1(<1)
類暈(排除眩暈)	129(11)	13(1)	101(10)	9(<1)	28(18)	4(3)

乏力	124(11)	31(3)	106(11)	28(3)	18(12)	3(2)

* 代表無法分類之周邊神經病變的最高等級

從第2、3期復發的多發性骨髓瘤及第2期復發的被套細胞淋巴瘤試驗中所總選的不良事件(Adverse Events)之敘述

胃腸道事件

總共有[illegible]%的病人發生至少一次的胃腸道疾病。最常見的胃腸道疾病包括噁心、腹瀉、便秘、嘔吐及食慾低落。其他胃腸道疾病包括消化不良(dyspepsia)及味覺障礙(dysgeusia)。發生第3級胃腸道事件的病人有14%；發生≥第4級事件的病人則有低1%。被認為是嚴重胃腸道事件的病人佔7%。有4%的病人因為胃腸道事件而中途退出。相較於被套細胞淋巴瘤的病人(36%)，噁心更常被多發性骨髓瘤的病人(51%)通報。

已注解 [KT[22]]: 黃色螢光橫線標記依照 USPI 更新

血小板減少症

在臨床試驗中，VELCADE®相關的血小板減少症之特徵為每次療程(treatment cycle)之給藥期間(第1至第11天)血小板計數值會減少，而在10天的休息期間時會回復至試驗基期。總體而言，有32%的病人曾通報過血小板減少症。第3級血小板減少症的病人佔22%，≥第4級的病人佔4%，嚴重程度的病人佔2%，而事件會導致VELCADE®治療中斷的病人則佔2%【請詳見(5.1,7)警語及注意事項】。相較於被套細胞淋巴瘤的病人(16%)，血小板減少症更常被多發性骨髓瘤的病人(34%)通報。相較於被套細胞淋巴瘤的病人(8%)，≥第3級之血小板減少症在多發性骨髓瘤病人(28%)的發生率也較高。

周邊神經病變

總體而言，有38%的病人發生周邊神經病變。第3級周邊神經病變的病人佔11%，而≥第4級的病人則<1%。百分之八(8%)的病人因為周邊神經病變而導致VELCADE®治療中斷，相較於多發性骨髓瘤的病人(36%)，周邊神經病變在被套細胞淋巴瘤病人(54%)的發生率較高。

在VELCADE® vs dexamethasone 第3期復發的多發性骨髓瘤試驗中，在62位使用VELCADE®治療並發生≥第2級周邊神經病變且已劑量調整的病人中有48%的病人從第一次發生到改善或痊癒的中位數為3.8個月。

在第2期復發的多發性骨髓瘤試驗中，在30位為第2級並導致中途退出試驗或≥第3級周邊神經病變的病人，有73%通報為有改善或痊癒，從最後一次VELCADE®給藥後，其改善一級或以上的中位數時間為47天。

低血壓

以VELCADE®治療病人的低血壓(姿勢性低血壓、直立性低血壓及未分類之低血壓)發生率為8%。大多數病人的低血壓為第1級或第2級，2%為第3級而≥第4級則<1%。百分之二(2%)的病人低血壓被通報為嚴重不良反應(SAE)，有1%因為低血壓而中途退出試驗。低血壓的發生率在多發性骨髓瘤(8%)和被套細胞淋巴瘤(9%)的病人相似。此外，有<1%的病人發生低血壓和昏厥的情形。

嗜中性白血球缺乏症

於每次療程之VELCADE®給藥期間(第1至第11天)會有嗜中性白血球計數減少以及在10天的休息期時會回復至試驗基期的情形。總體而言，有15%的病人會發生嗜中性白血球缺乏症，而第3級的病人佔8%，≥第4級的病人佔2%。有<1%的病人將嗜中性白血球缺乏症通報為嚴重事件，而且有<1%的病人因而中途退出試驗。相較於被套細胞淋巴瘤的病人(5%)，嗜中性白血球缺乏症在多發性骨髓瘤病人(16%)的發生率較高。相較於被套細胞淋巴瘤的病人(3%)，≥第3級嗜中性白血球缺乏症在多發性骨髓瘤病人(12%)的發生率也較高。

虛弱狀態(疲勞 Fatigue、倦怠 Malaise、乏力 Weakness)

54%的病人曾通報有虛弱的狀態。疲勞的病人有7%為第三級，而≥第4級則<1%。虛弱的病人有2%為第3級，而≥第4級則<1%。百分之二(2%)的病人因為疲勞及<1%則因倦怠和虛弱而中斷治療。有53%的多發性骨髓瘤病人及59%的被套細胞淋巴瘤病人通報過虛弱狀態。

發燒(Pyrexia)

有21%的病人將發燒(>38°C)通報為不良事件。第3級的事件佔1%，而≥第4級者則<1%。將發燒通報為嚴重不良事件者佔3%的病人，而有<1%的病人因此而導致VELCADE®治療中斷。相較於被套細胞淋巴瘤的病人(10%)，發燒的發生率在多發性骨髓瘤的病人(23%)較高。≥第3級發燒的發生率在多發性骨髓瘤的病人為1%，在被套細胞淋巴瘤的病人則為<1%。

疱疹病毒感染(Herpes Virus Infection)

以VELCADE®治療的受試者應考慮使用預防性抗病毒療法。於先前未治療及復發的多發性骨髓瘤之隨機分配臨床試驗中，相較於對照組(3至4%)，帶狀疱疹(herpes zoster)的再活化在VELCADE®治療組(範圍為6至11%)的受試者更常發生。以VELCADE®治療的受試者有1至3%可見到單純疱疹(Herpes simplex)，而對照組則為1至3%。於先前未治療的多發性骨髓瘤臨床試驗的VELCADE®、Melphalan 加 Prednisone 組中，帶狀疱疹病毒再活化在接受預防性抗病毒療法之受試者中的發生率(3%)較低於未接受預防性抗病毒療法的受試者(17%)。

復發性多發性骨髓瘤的再度治療

有一項單一試驗組之臨床試驗曾針對130位復發性多發性骨髓瘤病人評估再度使用靜脈注射VELCADE®治療的安全性與療效。這項試驗中病人的安全性概況與已知接受VELCADE®治療之復發性多發性骨髓瘤病人中的已知安全性概況(如表十、十一及十三所示)大致相同；再度治療期間並未發現任何累積毒性。最為常見的藥物不良反應為血小板減少症，發生率為52%。≥第3級之血小板減少症的發生率為24%。周邊神經病變的發生率為28%，≥第3級之周邊神經病變的發生率為6%。嚴重不良反應的發生率為12.3%。最常通報的嚴重不良反應為血小板減少症(3.8%)、腹瀉(2.3%)、以及帶狀疱疹與肺炎(各為1.5%)。

有13%的病人因發生不良反應而停止治療。停止治療的原因包括周邊神經病變(5%)與腹瀉(3%)。

有兩個死亡病例發生於投予最後一劑VELCADE®的30天內被認定和VELCADE®相關：其中一例是腦血管意外病人，另一例是敗血症病人。

臨床試驗中其他額外之不良事件

下列臨床上重要的嚴重不良事件(SAEs)是之前未提及但亦通報自以VELCADE®單獨或合併其他化學療法治療之臨床試驗的病人。這些臨床試驗的對象是血液惡性腫瘤及實質固態腫瘤的病人。

血液及淋巴系統異常：貧血、泛發性血管內血液凝固症(Disseminated intravascular coagulation)、嗜中性白血球低下合併發燒、淋巴球過低症(lymphopenia)、白血球過低症

心臟異常：心絞痛、急性心房纖維顫動、心房扑動、心搏過慢、實性閉止、心臟澱粉樣變(cardiac amyloidosis)、完全性房室傳導阻滯(complete atrioventricular block)、心肌缺血、心肌梗塞、心包炎(pericarditis)、心包膜積水(pericardial effusion)、尖端扭

轉類型的心律不整(Torsades de pointes)、心室心搏過速
耳朵及迷路異常：聽力缺損、眩暈
眼睛異常：複視及視力模糊、結膜感染、刺激性疼痛
胃腸道異常：腹痛、腹水、吞嚥困難、糞便阻塞、腸胃炎、出血性胃炎、嘔血、出血性十二指腸炎、麻痺性腸阻塞(ileus paralytic)、大腸阻塞、麻痺性腸阻塞(paralytic intestinal obstruction)、腹膜炎、小腸阻塞、大腸穿孔、口腔炎、血便(melena)，急性脫皮炎、口腔黏膜紫斑(oral mucosal petechiae)、胃食道逆流
一般性異常及投藥部位反應：寒顫、水腫、周邊水腫、注射部位紅斑、神經痛(neuralgia)，注射部位疼痛、刺激性、倦怠、靜脈炎
肝膽異常：膽汁鬱積(Cholestasis)、肝臟出血、高膽紅素血症(hyperbilirubinemia)、肝門靜脈栓塞、肝炎、肝衰竭
免疫系統異常：過敏性反應、藥物過敏、免疫複合體媒介性過敏、血管性水腫、喉頭水腫
感染：支氣管炎、麴菌症(Aspergillosis)、菌血症、泌尿道感染、疱疹病毒感染、李斯特菌症(listeriosis)、鼻竇炎、肺炎、呼吸道感染、敗血性休克、弓蟲症(toxoplasmosis)、口腔念珠菌症、鼻竇炎、導管相關性感染症
受傷、毒性及道程併發症：導管相關性併發症、骨折、硬腦膜下血腫(subdural hematoma)
檢驗數據：體重減少
代謝及營養異常：脫水、低血鈣症、高尿酸血症、低血鉀症、高血鉀症、低血鈉症、高血鈉症
骨骼肌肉及結締組織異常：關節痛、背痛、骨痛、肌痛、四肢痛
神經系統異常：運動失調(Ataxia)、昏迷、頭暈、發音困難(dysarthria)、感覺異常、自律神經機能障礙(dysautonomia)、腦病變(encephalopathy)、腦性麻痺(cranial palsy)、癲癇大發作、頭痛、出血性中風、運動功能障礙、神經痛、脊柱壓迫症候群(spinal cord compression)、癱瘓、帶狀疱疹後神經痛、暫時性腦缺血發作
精神異常：焦慮不安、焦慮、混亂狀態、失眠、心智狀態改變、精神失常、自殺想法
腎臟及泌尿異常：腎結石、雙側腎水腫、膀胱痙攣、血尿、出血性膀胱炎、尿失禁、尿滯留、腎衰竭(急性及慢性)、增生性腎絲球腎炎
呼吸道、胸腔及縱膈腔異常：急性呼吸窘迫症候群、吸入性肺炎、肺膨脹不全(atelectasis)、惡化之慢性阻塞性肺疾病、咳嗽、吞嚥困難、呼吸困難、運動性呼吸困難、鼻出血、咳血、缺氧、肺浸潤、肋膜積水、肺炎、呼吸窘迫、肺高血壓
皮膚及皮下組織異常：蕁麻疹、臉部水腫、皮疹(可能為接觸症)、白細胞破碎性血管炎(leukocytoclastic vasculitis)、搔癢
血管異常：腦血管意外、腦部出血、深部靜脈血栓、周邊栓塞、肺部栓塞、肺高壓、高血壓

8.3 上市後用藥經驗

下述藥物不良反應為 VELCADE®在全球上市後使用期間所確認的，由於這些不良反應是來自一個未知樣本數族群的自願性通報，因此無法可靠地估算其發生頻率或建立與曝露藥物間的因果關係：
心臟異常：心包膜(心包囊)填塞
耳朵及迷路異常：雙耳耳聾
眼睛異常：視神經病變、眼盲、霰粒腫/眼瞼炎

胃腸道異常：缺血性結腸炎
感染：進行性多灶性白質腦病(progressive multifocal leukoencephalopathy(PML))、疱疹型眼疾、疱疹型腦膜炎
神經系統異常：可逆性後腦部白質病變症候群 (PRES, 前稱 RPLS)、格林-巴利症候群(Guillain-Barré syndrome)、脫髓鞘多發性神經病(demyelinating polyneuropathy)
呼吸道、胸腔及縱膈腔異常：急性瀰漫滲透性肺部疾病
皮膚及皮下組織異常：Steven-Johnson syndrome /毒性表皮溶解壞死症(SJS/TEN)、急性發熱性嗜中性皮膚病(acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome))

已注解 [KT[23]: 依光標移過後顯 Nov2021 USPI 新增，請參見 Mod 2.5 Clinical Overview

~~9.1 特殊族群之使用~~

已注解 [KT[24]: 依臨驗證記錄表明「處方與仿單格式者」，已跨"原核定"仿單「8.特殊族群之使用」段落上移至「6.特殊族群注意事項」。

~~9.1.1 孕婦~~

~~妊娠分類~~

~~從 VELCADE®作用機制 [請詳見(12.1)-臨床藥理學]，及動物試驗發現，硼替佐米(VELCADE®)可能會導致胎兒傷害。目前並無適當充足臨床資料提供孕婦使用 VELCADE®的安全性資料。動物試驗顯示，在兔子的試驗中，在低於臨床劑量下，bortezomib 會導致胚胎-胎兒毒性 [請詳見(8.1)資料]。請告知懷孕婦女對胎兒所潛在的危害。在(女性)生育年齡的婦女使用前，應排除懷孕發生。對於育齡婦女的建議使用前的考慮，應排除懷孕發生。對於育齡婦女的建議使用前的考慮，應排除懷孕發生。對於育齡婦女的建議使用前的考慮

在接受VELCADE®治療前，應對具有生育力的女性進行檢查。

懷孕

女性

考慮具有生育力的女性在使用VELCADE®的治療期間及最後一劑接受少量用戶的母體毒性證據的基礎上，應採取適當的避孕措施。

哺乳

女性應告知上市後經驗的母體毒性證據和VELCADE®治療期間及最後一劑後至少四個月內為胎兒產生的潛在風險。

不孕

根據VELCADE®作用機制及動物研究結果，VELCADE®可能引發男性及女性生育力受損之的影響。[請參見(13.1)非臨床毒理學]。

2.4.1 兒科使用

VELCADE®用於兒童病人的安全性及有效性尚未確定。

VELCADE®作用於再誘導性化療(reinduction chemotherapy)的療效及安全性已在一項單臂、多中心、非隨機分組的多中心研究中評估過，研究中包含預期(治療B細胞急性淋巴白血病為77%，T細胞急性淋巴白血病為16%)一種難治性復發性T-cell lymphoblastic lymphoma (T-LL)[75]之兒童及青少年病人。進行治療病人接受為期36個月內比較一次3個區塊(block)使用每週一次靜脈推注VELCADE®、一種中等劑量的誘導治療方案，第1區塊的誘導治療包含vincristine、prednisone、doxorubicin及pegaspargase；第2區塊包含cyclophosphamide、etoposide及methotrexate；第3區塊包含高劑量cytosine arabinoside及asparaginase。1.3 mg/m²劑量的VELCADE®並搭配其他藥物，於第1區塊的第1、4、8、11天給予，第2區塊的第1、4、8、11天給予，總計有140位急性淋巴白血病(ALL)及淋巴母細胞淋巴瘤(LL)病人登錄參與研究並接受安全性評估。其中位數為10歲(範圍：1-26歲)，57%為男性，70%為白人，14%為黑人，4%為亞洲人，25%為美洲印第安人/阿拉斯加人，1%為夏威夷人。

療效評估以增加不預定治療的病人了解其治療反應的第60位百分位的第B細胞急性淋巴白血病合適病人(共21名)為期後36個月內復發)，有9名36天的完全緩解(Complete Remission)中位數長於在VELCADE®之同時加強導治(backbone therapy)的基礎上的治療。在接受治療的病人中VELCADE®引發完全緩解(Complete Remission)的有任何證據。

與使用不含VELCADE®之基礎導治(backbone therapy)的歷史對照組相較，添加VELCADE®至化療基礎導治的安全性評估。

白蛋白病人之糖尿病(BSA)校正後的bortezomib清除率與成人相同。

2.5.1 老年人使用

共有之多發性骨髓瘤臨床研究納入660位病人，有245位(佔37%)為65歲或以上之病人，125位(佔38%)為VELCADE®組，120位(佔36%)為Dexamethasone組。相較於Dexamethasone，VELCADE®用於≥65歲病人有較長的到進展時間(median time to progression)以及較長的持續時間中位數(median duration of response)[分別為5.5個月vs.4.3個月，8.8個月vs.4.9個月]。在VELCADE®≥65歲之治療(5名病人中5名)10%(n=16)為有反應(CR+PR)，相較於Dexamethasone組為18%(n=21)。VELCADE®之第3級(≥3)不良反應發生率≥50歲vs.<50歲，≥65歲vs.<65歲的病人分別為64%vs.75%及75%vs.[請參見(6.1)藥物不良反應及(14.1)臨床試驗]。

未發現到VELCADE®用於≥65歲和≥75歲的病人在安全性或藥代動力學上有明顯差異，但不能排除某些年長病人的病人會有較高的敏感性。

2.6.1 肾功能損傷

肾功能損傷的病人，並不需要調整VELCADE®的起始劑量。目前沒有透析的病人，為在透析程序完成之後予以投予VELCADE®。[請參見(12.3)臨床藥理學]。

2.7.1 肝功能損傷

肝臟及肝功能損傷(總膽紅素>1.5-3.0 x ULN 且 AST > ULN；或總膽紅素>3.0-5 x ULN 且 AST 為任意值)的病人，並不需要調整起始劑量。中度(總膽紅素>3.0-5.0 x ULN 且 AST 為任意值)及嚴重(總膽紅素>5.0-10 x ULN 且 AST 為任意值)肝功能損傷病人的Bortezomib暴露會增加。針對中度至嚴重肝功能損傷的病人，應考慮較低的起始劑量。[請參見(2.8)用法用量、(12.3)臨床藥理學]。

2.8.1 特殊病病人

沒有資料顯示，接受血液透析或腹膜透析的終末期腎病病人會增加藥物血漿濃度及毒性。然而，腎功能損傷的病人接受VELCADE®治療期間，不能需要密切的監測其血液透析及周邊神經毒性的發生。

2. 劑量

目前尚未有 VELCADE®過量的特定解毒劑。在人類，使用超過所建議治療劑量時，曾通報過與嚴重性低血壓急性發作(5.2)以及血小板過低(5.7)相關的死亡案例。發生過量時，應監測病人的生命徵象並給予適當的支持性照護。

以狗子和猴所作的研究顯示，靜脈注射約 2 倍的 Bortezomib 臨床建議劑量(mg/m²)可能與心跳速度增加、收縮力降低、低血壓和死亡有關。猴的研究顯示，在致死劑量下，校正後之 QT 間期(corrected QT interval)會經微的增加。狗子的研究顯示，3.0 mg/m² 及更高的劑量下(大約兩倍的臨床建議劑量)，於給藥 1 小時後會導致低血壓，並在給藥後 12 到 14 小時之內迅速至死亡。

~~11. 產品說明~~

VELCADE®(Bortezomib)~~注射劑是一種抗癌藥~~

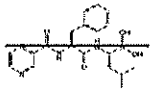
~~Bortezomib 是一種化學名為硼酸(dipeptidyl-boronic acid)一種蛋白酶體抑制劑~~

Bortezomib 的化學名為[(1R)-3-methyl-1-[(2S)-1-oxo-3-phenyl-2-[(pyrazinylcarbonyl)-amino]propyl]amino]butyl]-boronic acid。

Bortezomib 的化學結構式為：

已註解 [KT[25]: 依查驗登記審查原則「處方與仿單格式表」，調整段落順序從"原廠仿單之 10" 至 9

已註解 [KT[26]: 依查驗登記審查原則「處方與仿單格式表」，已將此段落上移至 1.性狀、1.1 有效成分及含量



~~分子量為 384.24，其化學分子式為 $C_{19}H_{19}BN_4O_4$。在 pH 范圍為 2 至 6.5 時，單離硼酸之 Bortezomib 於水中的溶解度為 3.3 至 3.8 mg/mL。~~

~~VELCADE®可供靜脈注射及皮下注射使用。每個單劑小瓶含有：3.5 毫克 bortezomib 之無菌冷凍乾燥粉末及 35 毫克非活性成分甘露醇(mannitol)(依藥典 USP)。本品以甘露醇硼酸酯(mannitol-boronic ester)的形態提供。配製後，內含甘露醇酯(mannitol-ester)及其水解產物單體硼酸(monomeric-boronic acid)，兩者以平衡狀態共存。此藥物活性成分以其環狀型態之環基環硼氧烷三聚體(trimeric-boroxine)存在。~~

10. 藥理特性

~~臨床藥理學~~

10.1 作用機轉

Bortezomib 是哺乳動物細胞內 26S 蛋白酶體(26S proteasome)類似胰蛋白酶活性(chymotrypsin-like activity)的可逆性抑制劑。26S proteasome 為一種巨大的蛋白質複合物，會使有 ubiquitinated 標記的蛋白質降解。Ubiquitin-proteasome 途徑在調節特定蛋白質的細胞內濃度上扮演著重要的角色，因此得以維持細胞內環境穩定。抑制 26S 蛋白酶體可阻止此特殊的蛋白質分解過程，進而影響細胞內的多重訊息傳遞。瓦解正常內部環境穩定的機制可導致細胞死亡。在體外(*in vitro*)試驗已證實 bortezomib 對各種新型的癌細胞皆具細胞毒性。Bortezomib 在體內(*in vivo*)非臨床腫瘤模型實驗中會延遲腫瘤生長，包括多發性骨髓瘤。

10.2 藥效藥理特性學

每週二次給打 1 mg/ m^2 及 1.3 mg/ m^2 劑量的 bortezomib 後，觀察給藥後 5 分鐘全血的 20S 蛋白酶體活性(相對於試驗基期)的最大抑制作用。在 1 mg/m^2 及 1.3 mg/m^2 劑量之間可看到相似的 20S 蛋白酶體活性之最大抑制作用，1 mg/m^2 及 1.3 mg/m^2 劑量之最大抑制作用範圍分別為 70%至 84%以及 73%至 83%。

10.3 臨床前安全性資料

非臨床毒理學

10.3.1 致癌性、致突變性及生育力受損

尚未對 bortezomib 作過致癌性研究。

在使用中國田鼠卵巢細胞之體外(*in vitro*)染色體畸變分析中，發現 bortezomib 具有可誘導染色體斷裂的活性(clastogenic activity)(結構性染色體畸變)。在體外致基因突變性分析(Ames 試驗)及小鼠之體內(*in vivo*)微核體分析未發現 bortezomib 有基因毒性。未對 bortezomib 作過生育力研究，但是對生殖組織的評估曾進行過一般毒性研究。在為期 6 個月的大鼠毒性研究中，劑量 ≥0.3 mg/m^2(臨床建議劑量的四分之一)時睪丸萎縮被發現有退化的作用，且該組的退化效應亦發生於 1.2 mg/m^2。

10.3.2 動物毒理學和病理學

心血管毒性：

除了的研究顯示投藥約為臨床建議的兩倍劑量會導致心跳增加、隨後發生深度進行

已註解 [KT[27]: 依藥品登記審查準則「處方藥仿單格式表」將"原核定"仿單「12.藥床藥理學」標題及序號修改為 10.藥理特性，並將各節標題及序號同樣修改：
10.1 作用機轉：原核定版「12.1 作用機轉」
10.2 藥效藥理特性：原核定版「12.2 藥效學」
10.3 藥床前安全性資料：原核定版「13.非臨床毒理學」

性低血壓(profound progressive hypotension)、心搏徐緩以及給藥後 12-14 小時之死亡，劑量≥1.2 mg/m^2會導致心功能參數與劑量成比例的改變。Bortezomib 已顯示會分佈至體內大部份的組織，包括心肌。於猴子的重複劑量毒性試驗也可觀察到心肌出血、梗塞和壞死。

代謝投藥：

用量、用法(每週兩次，給藥兩週後休息一週)與病人建議相似的動物研究可觀察到包括腎重量和血小板數低，以及胃腸道、神經和淋巴系統的毒性。動物研究中，Bortezomib 的神經毒性作用包括軸突腫脹(axonal swelling)以及周邊神經、背側脊髓神經根(dorsal spinal roots)和脊髓索道(tracts of the spinal cord)的退化。此外，也會發生腦部、眼睛及心臟的多病灶出血及壞死。

11. 藥物動力學特性

靜脈注射 1 mg/m^2 及 1.3 mg/m^2 的劑量後，第一劑(Day 1)給藥後之 bortezomib 平均最高血中濃度(C_{max})分別為 57 ng/mL 及 112 ng/mL。每週二次的給藥所觀察到之平均最高血中濃度範圍在 1 mg/m^2 的劑量為 67 至 106 ng/mL，而在 1.3 mg/m^2 的劑量則為 89 至 120 ng/mL。

多發性骨髓瘤病人以靜脈或皮下注射投予 1.3 mg/m^2 的劑量後，重複投藥的全身總曝露量(AUC_{last})在靜脈或皮下注射組皆相同。AUC_{last} 的幾何平均比率(90%信賴區間)為 0.99 (0.8 至 1.23)。重複投藥時，皮下注射後的 C_{max} 值(20.4ng/mL)比靜脈注射後(223ng/mL)低。

分佈：

於多發性骨髓瘤病人投予單一或重複劑量之 1 mg/m^2 或 1.3 mg/m^2 的劑量後，bortezomib 平均分佈體積範圍大約為 498 至 1884 L/m^2。Bortezomib 的濃度介於 100 至 1000 ng/mL 時，與人類血漿蛋白質的平均結合率為 83%。

排除：

多次劑量給藥所得之 bortezomib 平均排除半衰期範圍在 1 mg/m^2 的劑量為 40 至 193 小時，而在 1.3 mg/m^2 的劑量則為 76 至 108 小時。第一劑給藥後之平均總身體清除率(total body clearance)在 1 mg/m^2 及 1.3 mg/m^2 的劑量分別為 102 L/h 及 112 L/h，而隨後多次給藥的範圍在 1 mg/m^2 及 1.3 mg/m^2 的劑量為自 15 至 32 L/h。

代謝：

體外(*in vitro*)試驗顯示，bortezomib 主要是經由細胞色素 P450 (CYP)酵素 3A4、2C19 及 1A2 進行氧化性代謝，形成多種非活性代謝物，並有少量會經由 CYP 2D6 和 2C9 酵素代謝。

排泄：

人類的 bortezomib 排除途徑尚未被確認。

特殊族群

在依年齡、性別或腎功能損傷程度(包括於透析治療後投予 VELCADE®的病人)所進行的分析中，並未發現 bortezomib 的藥物動力學有任何具臨床意義的差異。目前並不確知種族對 bortezomib 之藥物動力學的影響。

肝功能損傷[redacted]的病人：

投予 Bortezomib 0.5 至 1.3 mg/ m^2 之後，相較於肝功能正常的病人，輕微(總膽紅素 ≤1 x ULN 且 AST > ULN，或總膽紅素>1 至 1.5 x ULN 且 AST 為任意值)肝功能損傷[redacted]並未改變 Bortezomib 的劑量標準化 AUC。中度(總膽紅素≧1.5 至 3 x ULN 且 AST 為任意值)或嚴重(總膽紅素>3 x ULN 且 AST 為任意值)肝功能損傷[redacted]病人大

已註解 [KT[28]: 依藥品登記審查準則「處方藥仿單格式表」將"原核定"仿單「12.3 藥物動力學」標題及序號調立至 11.藥物動力學特性

已註解 [KT[29]: 顏色螢光標示處依據 Oct/Nov2021 USPI 修訂

已註解 [KT[30]: 綠色螢光為依據 12 May 2022 HA 核定仿單修正

約會增加 60%的 bortezomib 劑量標準化平均 AUC 值。建議中度或嚴重肝功能損傷[redacted]病人的起始劑量應較低。

藥物交互作用研究

臨床試驗

與 dexamethasone (弱效 CYP3A4 誘導劑)、omeprazole (強效 CYP2C19 抑制劑)或 melphalan 併用並合併投予 prednisone 時，並未發現 bortezomib 的藥物動力學有任何具臨床意義的差異。

強效 CYP3A4 抑制劑

與 ketoconazole (強效 CYP3A4 抑制劑)併用會使 bortezomib 的曝藥量增加 35%。

強效 CYP3A4 誘導劑

Coadministration with 與 rifampin (強效 CYP3A4 誘導劑)併用會使 bortezomib 的曝藥量降低約 45%。

體外試驗

Bortezomib 可能會抑制 CYP2C19 的活性，而且會增加為此酵素受質之藥物的曝藥量。

~~12.1.1 非臨床毒理學~~

~~12.1.1.1 致癌性、致突變性及生育力受損~~

~~尚未對 bortezomib 作過致癌性研究。~~

~~在使用中國仔鼠骨髓細胞體外(*in vitro*)染色體畸變分析中，發現 bortezomib 具有可誘導染色體斷裂的活性(clastogenic activity)(結構性染色體畸變)。在體外致基因突變分析(Ames 試驗)及小鼠之體內(*in vivo*)微核體分析中未發現 bortezomib 有毒性效應。未對 bortezomib 作過生育力研究。(但是對生殖組織的病理學評估，被包括研究中為期 6 個月的犬慢毒性研究中，劑量之 0.3 mg/m²(與臨床劑量的四分之一)時發現到卵巢有退化的作用，此現象的起始濃度發生於 1.2 mg/m²。~~

~~12.2.1.1 動物毒理學和/或藥理學~~

~~*動物毒性*~~

~~幼子的研究顯示授給母鼠的 bortezomib 會導致心血管毒性，包括心臟擴大、經後發生嚴重進行性低血壓(profound progressive hypotension)、心搏過慢以及給藥後 12-14 小時之死亡，劑量≥1.2 mg/m²會誘發心功能受損與刺激皮膚的反應。Bortezomib 也顯示會分佈至體內大部份的組織，包括心臟、於幼子的毒性研究毒性試驗也可觀察到心肌出血、發炎和壞死。~~

~~*犬毒性研究*~~

~~用量一用法(每週兩次，給藥兩週後休息一週)與病人建議採用的動物研究可觀察到也會發生嚴重的心血管、胃腸道、肝及腎臟毒性，此現象與劑量、動物品種有關。Bortezomib 的神經毒性作用包括軸突腫脹(axonal swelling)以及周邊神經、背根神經節細胞(dorsal spinal roots)和脊髓束(tracts of the spinal cord)的退化，此外，也會發生胃腸、腎臟及心臟的多病灶出血/壞死。~~

12. 臨床試驗資料

12.1 多發性骨髓瘤

先前未接受過治療之多發性骨髓瘤病人的隨機分配、開放性臨床試驗

在一項多國多中心、隨機分配(1:1)、開放性的前瞻性臨床試驗(NCT00111319)中，收納 682 位先前未曾治療的多發性骨髓瘤病人，接到 melphalan(9 mg/m²)和 prednisone(60 mg/m²)合併使用 VELCADE®(1.3 mg/m²)相較於僅使用 melphalan(9 mg/m²)和 prednisone(60 mg/m²)是否可以改善到達疾病惡化的時間(time to

已註解 [KT[31]: 依照總審起審意見修改「標方間的原格式碼」的"原條定"仿照「14.臨床試驗」標題及序號修改為 12.臨床試驗資料，並依序修改各節序號

progression；TTP)。治療最多為九個療程(大約 54 週)，若有病程進展(disease progression)或是不能接受的毒性發生，則需提早終止試驗。分配至 VELCADE®試驗組的病人建議採用預防性之抗病毒用藥。

試驗中病人的年齡中位數為 71 歲(48;91)，其中 50%為男性，88%為白種人；而 Karnofsky 身體功能狀態(Karnofsky performance status)分數之中位數則為 80 分(60;100)。病人之 IgG/IgA/Light chain 骨髓瘤為 63%/25%/8%；血紅素濃度之中位數為 105 g/L (64;165)；血小板計數之中位數則為 221,500/μL (33,000;587,000)。

臨床試驗療效之結果列於【表十四】。在一項預先指定(pre-specified)之期中分析(後續追蹤期之中位數為 16.3 個月)，VELCADE®、Melphalan 及 Prednisone 之合併療法於到達疾病惡化時間、無疾病惡化存活期(progression-free survival)、總體存活時間(overall survival)及反應率(response rate)上有明顯較優的結果。已停止進一步的收案且僅使用 Melphalan 及 Prednisone 這組的病人皆提供外加的 VELCADE®治療。在稍後一項預先指定(pre-specified)之整體存活率分析(後續追蹤期之中位數為 36.7 個月，風險比為 0.65，95%CI：0.51，0.84)也顯示，不管隨後內含 VELCADE®為基礎的治療用法為何，VELCADE®、Melphalan 及 Prednisone 治療組具有統計上有意義的存活益處。在一個根據 387 個死亡案例(後續追蹤期之中位數為 60.1 個月)的最新整體存活分析中，VELCADE®、Melphalan 及 Prednisone 治療的整體存活中位數為 56.4 個月，而 Melphalan 及 Prednisone 的治療則為 43.1 個月(風險比為 0.695，95%CI：0.57，0.85)。

表十四：先前未接受過治療之多發性骨髓瘤試驗療效分析摘要

療效評估指標	VELCADE®, Melphalan & Prednisone 組 (n=344)	Melphalan & Prednisone 組 (n=338)
到達疾病惡化時間(Time to Progression)		
案件數 n(%)	101 (29)	152 (45)
中位數* (月)	20.7	15.0
(95%信賴區間)	(17.6, 24.7)	(14.1, 17.9)
風險比(Hazard ratio)†	0.54	
(95%信賴區間)	(0.42, 0.70)	
P 值‡	0.000002	
無疾病惡化存活期 (Progression-free Survival)		
案件數 n(%)	135(39)	190(56)
中位數 * (月)	18.3	14.0
(95%信賴區間)	(16.6, 21.7)	(11.1, 15.0)
風險比(Hazard ratio)†	0.61	
(95%信賴區間)	(0.49, 0.76)	
P 值‡	0.00001	
反應率 (Response Rate)		
CR§ n(%)	102 (30)	12 (4)
PR¶ n(%)	136 (40)	103 (30)
nCR n(%)	5 (1)	0
CR+PR¶ n(%)	238 (69)	115 (34)
P 值‡	$<10^{-10}$	
在後續追蹤期之中位數為 36.7 個月時的總體存活時間(Overall Survival)		

案件數(死亡)n(%)	109 (32)	148 (44)
中位數 *(月)	未達到(Not Reached)	43.1
(95%信賴區間)	(46.2, NR)	(34.8, NR)
風險比(Hazard ratio)†	0.65	
(95%信賴區間)	(0.51, 0.84)	
P 值‡	0.00084	

備註：所有結果皆是以後續追蹤期之中位數為 16.3 個月為基礎所進行的分析，除了以後續追蹤期之中位數為 36.7 個月所進行的總體存活時間分析。

* K-M 估計法敘述(Kaplan-Meier estimate)

† 風險比估算值(Hazard ratio estimate)是依照卡氏成比例風險模式(Cox proportional-hazard model)針對分層係數(beta$_2$-microglobulin、白蛋白及區域)作調校後所得。風險比小於 1 表示有利於 VELCADE®、Melphalan 及 Prednisone 合併療法。

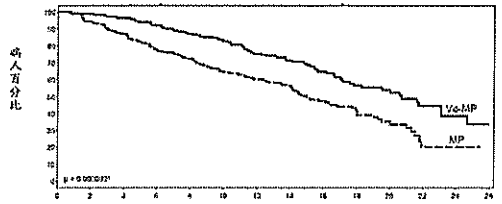
‡ p 值是依照 stratified log-rank test 針對分層係數(beta$_2$-microglobulin、白蛋白及區域)作調校後所得。

§ 歐洲血液骨髓移植標準(EBMT criterin)

¶ 反應率(CR + PR)的 p 值是依照 Cochran-Mantel-Haenszel chi-square test 針對分層係數作調校後所得。

VELCADE®、Melphalan 及 Prednisone 治療組有統計上顯著較長的到達疾病惡化時間(TTP)(請詳見【圖 1】)。(後續追蹤期之中位數為 16.3 個月)

圖 1：到達疾病惡化時間(VELCADE®、Melphalan 及 Prednisone v.s Melphalan 及 Prednisone)



風險下之病人數：

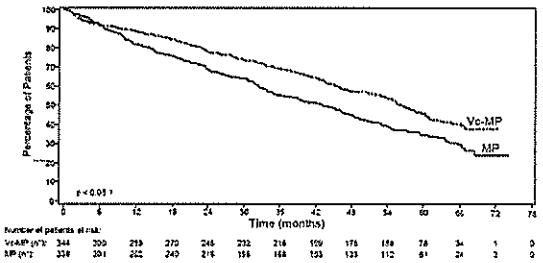
Vc-MP (n*)	344	309	280	258	240	200	159	114	81	53	35	20	13
MP (n*)	338	298	264	218	200	160	128	90	61	41	20	6	3

* 於標定時間點後之剩餘病人數

† 依照 log-rank test 所得之 p 值

VELCADE®、Melphalan 及 Prednisone 治療組有統計上顯著較長之總體存活時間(請詳見【圖 2】)。(後續追蹤期之中位數為 60.1 個月)

圖 2：總體存活時間(VELCADE®、Melphalan 及 Prednisone v.s Melphalan 及 Prednisone)



* 於標定時間點後之剩餘病人數

† 依照 log-rank test 所得之 p 值

復發的多發性骨髓瘤之隨機分配臨床試驗(VELCADE® vs. Dexamethasone)

在一項前瞻性、第 3 期、多國多中心、隨機分配(1:1)、分層、開放性的臨床試驗(NCT00048230)中，收納 669 位先前已接受過 1 至 3 種治療的退展性多發性骨髓瘤病人，做測相較於使用高劑量 Dexamethasone，使用 VELCADE®是否可以改善到達疾病惡化的時間(time to progression；TTP)。需排除對於先前之高劑量 Dexamethasone 治療無效的病人，這些病人在試驗基期時為第 2 級以上(grade≥2)之周邊神經病變或血小板計數<50,000/μL。總共有 627 位為有反應之可評估病人。

分層係數是依照病人先前接受第幾線治療(前一線治療 vs 一線以上之治療)、有關於先前治療的到達疾病惡化時間(於停止最近治療的期間或 6 個月內之疾病惡化 vs 接受最近治療後 6 個月以上之復發)以及 β2-microglobulin 濃度(≤2.5 mg/L vs >2.5 mg/L)。

試驗基期之病人及疾病特徵摘錄於【表十五】。

表十五：復發的多發性骨髓瘤試驗於試驗基期之病人及疾病特徵摘要

病人特徵	VELCADE®組 (N=333)	Dexamethasone 組 (N=336)
年齡之中位數(範圍)	62.0 (33, 84)	61.0 (27, 86)
性別：男性/女性	56% / 44%	60% / 40%
種族：高加索人/黑人/其他	90% / 6% / 4%	88% / 7% / 5%
Karnofsky 身體功能狀態分數≤70	13%	17%
血紅素<100 g/L	32%	28%
血小板計數<75x10^9/L	6%	4%

疾病特徵		
骨髓瘤型態(%)：IgG/IgA/Light chain	60% / 23% / 12%	59% / 24% / 13%
β_2-microglobulin 之中位數(mg/L)	3.7	3.6
Albumin 之中位數(g/L)	39.0	39.0
肌酸酐廓清率≤30 mL/min[n(%)]	17 (5%)	11 (3%)
確診後之多發性骨髓瘤中位數期間 (年)	3.5	3.1
先前治療的治療線數		
中位數	2	2
先前一線治療	40%	35%
>1 之先前一線治療	60%	65%
先前之治療方法		
先前任何之類固醇，例如 dexamethasone、VAD	98%	99%
先前任何之蒽環類藥物 (anthracyclines)，例如 VAD、mitoxantrone	77%	76%
先前任何之烷基化劑(alkylating agents)，例如 MP、VBMCP	91%	92%
先前任何之 thalidomide 療法	48%	50%
長春花生物鹼 (Vinca alkaloids)	74%	72%
先前之幹細胞移植/其他高劑量療法	67%	68%
先前之實驗性或其他形式療法	3%	2%

VELCADE®治療組之病人接受八次 VELCADE®之 3 週療程(3-week treatment cycle)，並接續三次 VELCADE®之 5 週療程。對於達到 CR 的病人會在第一次達到 CR 之後給予 4 次療程。在每次的 3 週療程內，VELCADE®單獨以 1.3 mg/m²/dose 的劑量靜脈滴注(IV bolus)，每週兩次為期 2 週(於第 1、4、8 及第 11 天給藥)，之後是一個為期 10 天的休息期(第 12 天至第 21 天)。

在每次的 5 週療程內，VELCADE®單獨以 1.3 mg/m²/dose 的劑量靜脈滴注(IV bolus)，每週一次為期 4 週(於第 1、8、15 及第 22 天給藥)，之後是一個為期 13 天的休息期(第 23 天至第 35 天)。【請詳見(2.2.3.1.2)用法用量】

Dexamethasone 治療組之病人接受四次之 5 週療程(5-week treatment cycle)，並接續五次之 4 週療程。在每次的 5 週療程內，Dexamethasone 以 40 mg/day 於第 1 天至第 4 天、第 9 天至第 12 天及第 17 天至第 20 天每日口服一次，之後是一個為期 15 天的休息期(第 21 天至第 35 天)。在每次的 4 週療程內，Dexamethasone 以 40 mg/day 於第 1 天至第 4 天每日口服一次，之後是一個為期 24 天的休息期(第 5 天至第 28 天)。對於已記載為對 Dexamethasone 治療屬進展中病程(progressive disease)的病人則於另一併行之臨床試驗(companion study)中提供標準劑量及給藥排程的 VELCADE®。在預先排定之到達疾病惡化時間(TTP)的期中分析後，終止 Dexamethasone 治療組而且所有隨機分配至 Dexamethasone 治療的病人(不論其疾病狀態為何)皆提供 VELCADE®。

在 VELCADE®治療組，34%的病人於所有八次的 3 週療程中接受了至少一個劑量的 VELCADE®治療，且 13%的病人於所有十一次的療程中接受了至少一個劑量的治療。於試驗期間，VELCADE®劑量數的平均值為 22，範圍自 1 至 44，在

Dexamethasone 治療組，40%的病人於所有四次的 5 週療程中接受了至少一個劑量的治療，且 6%的病人於所有九次的療程中接受了至少一個劑量的治療。

復發的多發性骨髓瘤試驗之事件時間分析及反應率列於【表十六】。治療反應及病程進展是採用歐洲血液骨髓移植標準(European Group for Blood and Marrow Transplantation criteria；EBMT criteria)加以評估。達到完全反應(Complete response：CR)必須骨髓中的血漿細胞<5%，M-蛋白(M-protein)減少 100%以及免疫固定法檢測(immunofixation test；IF⁻)呈陰性。部份反應(Partial response：PR)為血清骨髓瘤蛋白減少≥50%和尿液骨髓瘤蛋白減少≥90%(至少需要兩次的評估，每一次間隔至少六週，同時病人有穩定的骨骼疾病及正常的鈣質)。幾乎完全反應(Near complete response：nCR)定義為符合所有完全反應的標準，包括以蛋白質電泳法檢測之 M-蛋白減少 100%，然而，免疫固定法仍可偵測出 M-蛋白(IF+)。

表十六：復發的多發性骨髓瘤試驗之療效分析摘要

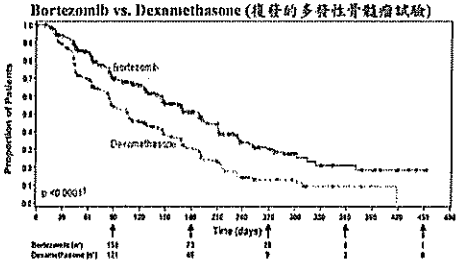
療效評估指標	全部之病人		先前一線治療 (1 Prior Line of Therapy)		>1之先前一線治療 (> 1 Prior Line of Therapy)	
	VELCADE® (n=333)	Dex (n=336)	VELCADE® (n=132)	Dex (n=119)	VELCADE® (n=200)	Dex (n=217)
到達疾病惡化時間事件數 n(%)	147(44)	196(58)	55(42)	64 (54)	92 (46)	132 (61)
中位數* (95%信賴區間)	6.2個月 (4.9,6.9)	3.5個月 (2.9,4.2)	7.0個月 (6.2,8.8)	5.6個月 (3.4, 6.3)	4.9個月 (4.2, 6.3)	2.9個月 (2.8, 3.5)
風險比† (95%信賴區間)	0.55 (0.44,0.69)		0.55 (0.38,0.81)		0.54 (0.41,0.72)	
p-值‡	<0.0001		0.0019		<0.0001	
總體存活時間事件數(死亡) n(%)	51(15)	84(25)	12(9)	24 (20)	39 (20)	60 (28)
風險比† (95%信賴區間)	0.57 (0.40,0.81)		0.39 (0.19,0.81)		0.65 (0.43,0.97)	
p-值‡§	<0.05		<0.05		<0.05	
反應率族群¶ n=627	n=315	n=312	n=128	n=110	n=187	n=202
CR# n(%)	20(6)	2(<1)	8(6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)
PR# n(%)	101(32)	54(17)	49(38)	27 (25)	52 (28)	27 (13)
nCR¶,* n(%)	21(7)	3(<1)	8(6)	2 (2)	13 (7)	1 (<1)
CR + PR* n(%)	121(38)	56(18)	57(45)	29 (26)	64 (34)	27 (13)
p-值*	<0.0001		0.0035		<0.0001	

* K-M估計法檢定(Kaplan-Meier estimate)

‡ 風險比(Hazard ratio)是依照卡氏或比例風險模式(Cox proportional-hazard model)以治療為單一獨立變項所得。風險比小於1表示有利於VELCADE®療法。
‡ p值是依照stratified log-rank test包括隨機分配分層係數(randomization stratification factors)所得。
§ 無法提供精確的p值。
¶ 有反應的族群包括在試驗基期為可量測疾病(measurable disease)的病人且至少接受1個劑量的試驗用藥。
# 歐洲血液骨髓移植標準(EBMT criteria)：nCR是指符合所有完全反應(CR)的EBMT標準但免疫固定法檢測(IF)呈現陽性。在EBMT標準之下，nCR則歸類為部份反應(PR)。
* 在2個病人中，免疫固定法檢測(IF)為未知。
¶ 反應率(CR + PR)的p值是依照Cochran-Mantel-Haenszel chi-square test針對分層係數作調整後所得。

VELCADE®治療組有統計上顯著較長之到達疾病惡化時間(TTP)(請詳見【圖 3】)。

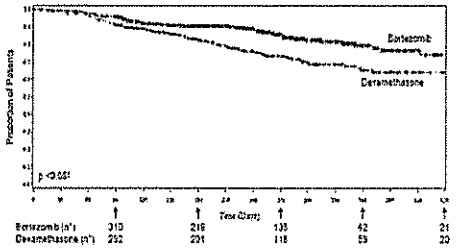
圖 3：到達疾病惡化時間(Time to Progression)
Bortezomib vs. Dexamethasone (復發的多發性骨髓瘤試驗)



* 於標定時間點後之剩餘病人數
† 依照 log-rank test 所得之 p 值

如【圖 4】所示，VELCADE®治療組相對於 Dexamethasone 治療組具有明顯的存活優勢(p<0.05)。後續追蹤期之中位數為 8.3 個月。

圖 4：總體存活時間(Overall Survival)
Bortezomib vs. Dexamethasone (復發的多發性骨髓瘤試驗)



* 於標定時間點後之剩餘病人數
† 依照 log-rank test 所得之 p 值

VELCADE®治療組中達到有治療反應(CR 或 PR)的 121 位病人之中位數期間為 8.0 個月(95%信賴區間：6.9, 11.5 個月)，而 Dexamethasone 治療組中達到有治療反應的 56 位病人則為 5.6 個月(95%信賴區間：4.8, 9.2 個月)。不論試驗基期的 β2-microglobulin 濃度為何，VELCADE®治療組的反應率明顯較高。

皮下 vs.靜脈注射 VELCADE®的復發多發性骨髓瘤之隨機、開放性臨床研究

以一個開放、隨機、第 3 期非劣等性研究(NCT00722566)比較皮下和靜脈注射 VELCADE®的安全性和有效性。這個研究中的 222 位未曾使用過 bortezomib 的復發多發性骨髓瘤病人以 2：1 的比例隨機分配到皮下(n=148)或靜脈注射(n=74)組，並接受劑量為 1.3mg/m² 的 8 個 VELCADE®治療週期。對 4 個 VELCADE®單獨治療週期未有理想反應的病人(未達完全反應(CR))，在 VELCADE®治療時與之後將再接受每日口服 20mg Dexamethasone 治療(皮下注射治療組有 82 位病人，而靜脈注射治療組有 39 位病人)。在基礎期具有≧第 2 級周邊神經病變或神經病變疼痛，或血小板數值<50,000/μL 的病人將被排除。共有 218 位病人可評估其反應。

分層係數是依照病人先前接受單幾線治療(前一線治療 vs 一線以上之治療)和國際分級系統(ISS)的級數(包含 beta₂-microglobulin 和白蛋白；第 I 、II 或 III 級)。

這兩個治療組的基礎人口統計學和其他特性摘要如下：病人年齡的中位數大約為 64 歲(區間為 38 至 88 歲)，主要為男性(皮下注射組：50%，靜脈注射組：64%)；骨髓瘤的主要類別為 IgG(皮下注射組：65% IgG、26% IgA、8%輕鏈，靜脈注射組：72% IgG、19% IgA、8%輕鏈)，ISS 分級 I / II / III(%)在皮下和靜脈注射組皆為 27、41、32，Karnofsky 身體功能狀態評分<70%的病人在皮下注射組佔 22%，而靜脈注射組有 16%，肌酐酸清除率在皮下注射組為 67.5mL/min，而在靜脈注射組為 73 mL/min，診斷年份的中位數在皮下和靜脈注射組分別為 2.68 和 2.93 年，一線以上之先前治療的病人比例在皮下和靜脈注射組分別為 38%和 35%。

此研究符合 VELCADE®單一皮下注射在 4 個治療週期後相較於單一靜脈注射可保留至少 60%總反應率的主要(非劣等性)目標，其結果列於【表十七】。

表十七：皮下 vs.靜脈注射 VELCADE®的復發多發性骨髓瘤研究之有效性分析摘要

	皮下注射	靜脈注射

	VELCADE*		VELCADE*
治療族群	(n=148)		(n=74)
主要指標			
在 4 個治療週期的反應率			
ORR (CR+PR) n(%)	63(43)		31(42)
反應率比例(95% CI)		1.01(0.73,1.40)	
CR n(%)	11(7)		6(8)
PR n(%)	52(35)		25(34)
nCR n(%)	9(6)		4(5)
次要指標			
在 8 個治療週期的反應率			
ORR (CR+PR)	78(53)		38(51)
CR n(%)	17(11)		9(12)
PR n(%)	61(41)		29(39)
nCR n(%)	14(9)		7(9)
惡化時間的中位數，月	10.4		9.4
無疾病惡化存活期之中位數，月	10.2		8.0
一年總存活率(%)*	72.6		76.7

*追蹤追蹤期間之中位數為 11.8 個月

復發的多發性骨髓瘤之隨機分配、第 2 期、劑量反應臨床試驗

在一項開放性、多國多中心、隨機分配的臨床試驗中，54 位正接受或接受過前線治療的進展性或復發性多發性骨髓瘤病人，將接受 1 mg/m² 或 1.3 mg/m² 的 VELCADE*靜脈注射(IV bolus)，每週兩次為期 2 週(第 1、4、8 及第 11 天給藥，之後是一個為期 10 天的休息期(第 12 天至第 21 天))。介於多發性骨髓瘤診斷後與 VELCADE*第一次給藥之間的中位數期間(median duration of time)為 2.0 年，且病人已接受治療為前一線治療的中位數(前 3 線治療之中位數)。於每劑量也可見到單一完全反應。於 1 mg/m² 劑量的總體反應率(CR+ PR)為 30% (8/27)，而於 1.3 mg/m² 劑量時為 38% (10/26)。

復發的多發性骨髓瘤之第 2 期、開放性延伸試驗

來自兩項第 2 期臨床試驗中的病人經試驗主持人判斷可能可以獲得額外的臨床效益者，會在一項延伸試驗中接受超出八次療程以外的 VELCADE*治療。收納 63 位來自第 2 期多發性骨髓瘤臨床試驗的病人並接受額外 7 次中位數療程的 VELCADE*治療，使得總共為 14 次中位數療程(範圍自 7 至 32)。總體給藥劑量強度之中位數在母體試驗及延伸試驗中則相同。有 67%完成母體試驗的病人以相同或較高的劑量開始進行延伸試驗，而 89%的病人在延伸試驗期間維持標準的 3 週給藥排程。延長 VELCADE*的治療時間並未觀察到新累積或新的慢性毒性。【請詳見(6.1.8)副作用/不良反應藥物不良反應】

復發的多發性骨髓瘤之再度治療的單一試驗組試驗

在一項單一試驗組開放性試驗(NCT00431769)中，曾評估再度使用 VELCADE*治療的安全性與療效。共有130位(十八歲以上)先前曾接受包含VELCADE*之治療(先前曾使用之治療藥物處方的中位數為2線[範圍：1至7線])且至少產生部份療效反應的多發性骨髓瘤病人，於病情惡化時再度接受靜脈注射VELCADE*的治療。出現第2級之周邊神經病變或神經病變性疼痛症狀的病人都被排除於試驗之外。病人在先前

VELCADE*治療完成至少6個月後，重新開始以VELCADE*1.3 mg/m² (n=93)或≤1.0 mg/m² (n=37)的最後耐受劑量治療，並依照標準治療方式每3週於第1、4、8及第11天投藥一次(單獨使用或與dexamethasone併用)，最多進行8個療程。有83位病人在VELCADE*的第一個療程中合併投予dexamethasone，另有11位病人在再度使用VELCADE*治療的療程中都接受dexamethasone的治療。

主要的終點指標為對再度治療產生最佳確定療效反應，評估的依據為歐洲血液骨髓移植小組(EBMT)標準。在130位病人中有50位達到部份療效反應或更好的最佳確定療效反應，整體療效反應率為38.5% (95% CI: 30.1, 47.4)。有一位病人達到完全療效反應，有49位達到部份療效反應。在這50位產生療效反應的病人中，療效反應的持續時間中位數為6.5個月，範圍為0.6至19.3個月。

12.2 被套細胞淋巴瘤(Mantle Cell Lymphoma)

先前未曾接受治療之被套細胞淋巴瘤病人的隨機分組、開放性臨床試驗

針對487位先前未曾接受治療且不適合或不考慮進行骨髓移植的被套細胞淋巴瘤(第II、III或IV期)成人病人進行過一項隨機分組、開放性第3期試驗(NCT00722137)，藉以評估VELCADE*合併rituximab、cyclophosphamide、doxorubicin及prednisone (VcR-CAP)的治療是否較合併使用rituximab、cyclophosphamide、doxorubicin、vincristine及prednisone (R-CHOP)的療法更能改善無惡化存活期(PFS)。這項臨床試驗係採取獨立的病理診斷確認分析及獨立的放射檢查療效反應評估。

VcR-CAP治療組的病人在21天的療程中於第1、4、8及第11天靜脈注射VELCADE*(1.3 mg/m²)(第12至21天為休息期)；於第1天投予rituximab (375 mg/m²)；於第1天投予cyclophosphamide (750 mg/m²)；於第1天投予doxorubicin (50 mg/m²)；並於第1天至第5天投予prednisone (100 mg/m²)。對在第6療程才初次出現確定療效反應的病人，允許再多進行兩個療程。

病人的年齡中位數為66歲，有74%為男性，66%為高加索人，並有32%為亞洲人。有69%的病人在MCL的骨髓穿刺抽吸檢查及/或骨髓切片檢查中顯示骨髓浸潤，有54%之病人的國際預後指數(IPI)分數為3分(中高級)或更高，並有76%屬於第IV期。

兩組的病人大部份都接受了6個療程(含)以上的治療(VcR-CAP組84%，R-CHOP組83%)。兩個治療組之病人所接受之療程中位數皆為6，並有17%的R-CHOP組病人及14%的VcR-CAP組病人多進行了2個療程。

在中位追蹤期為40個月的PFS、CR及ORR方面的療效相關結果列於表十八。評估療效的反應標準係根據國際工作小組非霍奇金式淋巴瘤標準化療效反應標準(IWRC)。中位追蹤期達78.5個月時的最終整體存活相關結果也列於表十八18與圖6。和R-CHOP相比較，VcR-CAP複合療法可達到具統計意義的PFS延長效果【請詳見表十八、圖5】。

表十八：針對先前未曾接受治療之被套細胞淋巴瘤病人所進行之試驗的療效分析摘要

療效終點指標 n：意圖治療病人	VcR-CAP n=243	R-CHOP n=244
無惡化存活期(依其獨立放射檢查評估的結果)		
事件數(%)	133 (55)	165 (68)
中位數* (月) (95% CI)	25 (20, 32)	14 (12, 17)
風險比†	0.63	

(95% CI)	(0.50, 0.79)	
p值[‡]	<0.001	
完全療效反應率(CR)[§]		
n (%)	108 (44)	82 (34)
(95% CI)	(38, 51)	(28, 40)
整體療效反應率(CR+CRu+PR)[¶]		
n (%)	214 (88)	208 (85)
(95% CI)	(83, 92)	(80, 89)
整體存活率		
案件數(%)	103 (42)	138 (57)
中位數* (月)	91	56
(95% CI)	(71, NE)	(47, 69)
風險比[†]	0.66	
(95% CI)	(0.51, 0.85)	

備註：所有結果皆是以後續追蹤期之中位數為40個月為基礎所進行的分析，除了以後續追蹤期之中位數為78.5個月所進行的總體存活時間分析。

~~CI=信賴區間；IPI=國際預後指數；LDH=乳酸去氫酶~~

已注解 [KT[32]: 黃色螢光標示根據EMA Oct/Nov2021 USPI 上修

* 依據Kaplan-Meier累積極限估計法。

† 風險比的估算係依據以IPI風險及疾病分期進行分層的Cox比例型。風險比<1表示較有利於VeR-CAP療法。

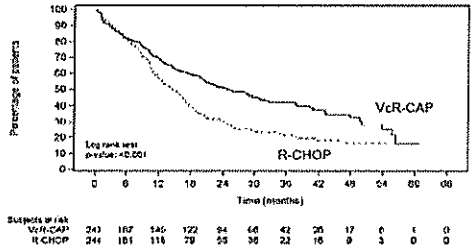
‡ 依據以IPI風險及疾病分期進行分層的對數等級檢定法。

§ 包括經由獨立放射檢查評估、骨髓檢查及LDH檢測所確立的完全療效反應率，採用ITT族群。

¶ 包括經由獨立放射檢查評估所確立的CR+ CRu+PR，不考慮骨髓檢查及LDH檢測的結果，採用ITT族群。

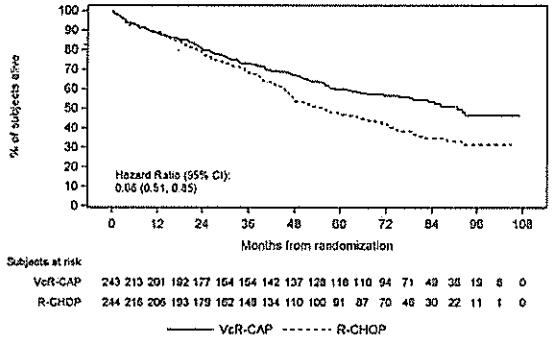
~~CI=信賴區間；IPI=國際預後指數；LDH=乳酸去氫酶~~

圖5：VeR-CAP組與R-CHOP組的無惡化存活期
(針對先前未曾接受治療之被套細胞淋巴瘤病人所進行的試驗)



關鍵字：R-CHOP=rituximab、cyclophosphamide、doxorubicin、vincristine和prednisone；VeR-CAP=VELCADE®、rituximab、cyclophosphamide、doxorubicin和prednisone。

圖6：VeR-CAP組與R-CHOP組的整體存活時間
(針對先前未曾接受治療之被套細胞淋巴瘤病人所進行的試驗)



關鍵字：R-CHOP=rituximab、cyclophosphamide、doxorubicin、vincristine和prednisone；VeR-CAP=VELCADE®、rituximab、cyclophosphamide、doxorubicin和prednisone。

先前接受過治療後復發的被套細胞淋巴瘤之第2期單一試驗組臨床試驗

總共有 155 位接受過至少一個療程後為病程退展中的病人參與此開放性、單一試驗組、多中心之臨床試驗(NCT00063713)以評估 VELCADE®對複發性或治療無效的被套細胞淋巴瘤之安全性及療效。病人之年齡中位數為 65 歲(42, 89)，81%為男性，且92%為高加索人。相對於總數而言，75%具有一個或更多的非巴結以外之疾病(extra-nodal sites of disease)。而 77%為癌症第四期。91%病人的先前治療包括下列所有療法：蒽環類藥物(anthracyclines) 或 Mitoxantrone、Cyclophosphamide 及 Rituximab。總共 37%的病人對最近一次的治療無效。VELCADE®以 1.3 mg/m²/dose 靜脈滴注(IV bolus)，每週兩次為期 2 週(第 1、4、8 及第 11 天約翰，之後是一個為期 10 天的休息期(第 12 天至第 21 天))，使得最多為 17 次療程。對於達到 CR 或 CRu 的病人會在第一次達到 CR 或 CRu 之後給予 4 次療程。此試驗使用的毒性劑量調整方法【請詳見(~~2.6, 2.7~~3.1.6, 3.1.7)用法用量】。

對 VELCADE®的反應列於【表十九】。對 VELCADE®的反應率是根據 International Workshop Response Criteria (IWRC)基於放射性電腦斷層掃描(CT scans)的獨立檢查測定而來。全部病人療程數(number of cycles)的中位數為 4；對治療有反應之病人的療程數中位數為 8。達到有治療反應的時間中位數(median time to response)為 40 天(範圍自 31 至 204 天)。後續追蹤期間之中位數為 13 個月以上。

表十九：第二期被套細胞淋巴瘤試驗之反應結果

反應分析 (N=155)	N(%)	95% CI
總體反應率 (IWRC) (CR + CRu + PR)	48 (31)	(24, 39)
完全反應 (CR + CRu)	12 (8)	(4, 13)
CR	10 (6)	(3, 12)
CRu	2 (1)	(0, 5)
部份反應 (PR)	36 (23)	(17, 31)

治療有反應之期間	中位數	95% CI
CR + CRu + PR (N=48)	9.3 個月	(5.4, 13.8)
CR + CRu (N=12)	15.4 個月	(13.4, 15.4)
PR (N=36)	6.1 個月	(4.2, 9.3)

~~13. 參考資料~~

~~1. "OSHA Hazardous Drugs" (refer to antineoplastic weblinks including OSHA Technical Manual). *OSHA*. http://www.osha.gov/SLTC/hazardousdrugs/index.html~~

13. 包裝及儲存

13.1 包裝

~~藥品供應、儲存及處理~~

VELCADE®(bortezomib)注射劑是以紙盒包裝成 10 mL 小瓶(內含呈白色至灰白色塊狀或粉狀之 3.5 mg bortezomib)。

NDC 63020-049-01

3.5毫克單劑小瓶裝;100支以下盒裝;包裝材質為玻璃小瓶裝。

13.2 效期

未開封前如外包裝所示。

13.3 儲存條件

未開封小瓶應貯存於 30℃~~、C~~以下。置於原包裝內以避光。

13.4 儲存注意事項

處理及丟棄應依據~~如遵循~~危害性藥物準則，包括使用手套及其他防護性衣著以避免肌膚接觸。

~~14. 其他資料附加~~

~~Mannitol ~~Nitrogen~~~

~~14. 病患諮詢摘要~~病人使用須知

在開始使用 VELCADE®治療之前，請向病人說明下列注意事項：

周邊神經病變

應囑咐病人，如果發生感覺與運動周邊神經病變，或既有的周邊神經病變出現惡化的現象，應向他們的健康照護人員通報【請詳見(5.1.1)警語及注意事項(5.1)】。

低血壓

應囑咐病人補充足夠的水份，以避免脫水，如果出現低血壓的症狀，應向他們的健康照護人員通報【請詳見(5.1.2)警語及注意事項(5.2)】。

應囑咐病人，如果出現暈眩、頭暈或暈厥或肌肉痙攣等症狀，應立即就醫。

心臟毒性

應囑咐病人，如果出現心臟衰竭的徵兆或症狀，應向他們的健康照護人員通報【請詳見(5.1.3)警語及注意事項(5.3)】。

已註解 [KT[33]: 依產品登記審查準則「處方類仿單格式表」，已將此段落下移至 15.1 參考資料

已註解 [KT[34]: 依產品登記審查準則「處方類仿單格式表」，將"原核定"仿單之「16.劑型供應、儲存及處理」改為 13.包裝及儲存並分成小節 13.1~13.4

已註解 [KT[35]: 內文摘自"原核定"仿單之 2.10 溶解及皮下注射之配製(Reconstitution)安定性部分

已註解 [KT[36]: 黃色螢光標示為依照 Oct/Nov2021 USPI 更新

已註解 [KT[37]: 依產品登記審查準則「處方類仿單格式表」，已將此段落上移至 1.2 適應症

已註解 [KT[38]: 依產品登記審查準則「處方類仿單格式表」，將"原核定"仿單之「18.病患諮詢須知」調整序號為 14.病人使用須知

肺部毒性

應囑咐病人，如果出現 ARDS、肺高血壓、肺部發炎及肺炎的症狀，應立即向他們的健康照護人員通報【請詳見(5.1.4)警語及注意事項(5.4)】。

可逆性後大腦白質病變症候群(PRES)

應囑咐病人，如果出現 PRES 的徵兆或症狀，應立即就醫【請詳見(5.1.5)警語及注意事項(5.5)】。

胃腸道毒性

應囑咐病人，如果出現胃腸道潰性的症狀，應向他們的健康照護人員通報，並補充足夠的水份，以避免脫水。應囑咐病人，如果出現暈眩、頭暈或暈厥或肌肉痙攣等症狀，應立即就醫【請詳見(5.1.6)警語及注意事項(5.6)】。

血小板減少症/嗜中性白血球缺乏症

應囑咐病人，如果出現出血或感染的徵兆或症狀，應立即向他們的健康照護人員通報【請詳見(5.1.7)警語及注意事項(5.7)】。

腫瘤溶解症候群

應告知病人發生腫瘤溶解症候群的風險，並囑咐病人補充足夠的水份，以避免脫水【請詳見(5.1.8)警語及注意事項(5.8)】。

肝毒性

應囑咐病人，如果出現肝毒性的徵兆或症狀，應向他們的健康照護人員通報【請詳見(5.1.9)警語及注意事項(5.9)】。

血栓性微血管病變

應囑咐病人，如果出現血栓性微血管病變的任何徵兆或症狀，應立即就醫【請詳見(5.1.10)警語及注意事項(5.10)】。

駕駛或操作機械的能力或心智能力減弱

VELCADE®可能會導致疲倦、暈眩、暈厥、直立性/姿勢性低血壓，應囑咐患者，如果他們出現任何這些症狀，切勿開車或操作機械【請詳見(5.1.2, 5.1.5)警語及注意事項(5.2, 5.5)】。

胚胎毒性

應告知女性病人胎兒的潛在風險，並囑咐他們在使用 VELCADE®治療期間及投予最後一劑後的七個月內應~~避免懷孕並~~採取有效的避孕措施。應囑咐有女性性伴侶具生育能力的男性病人，在使用 VELCADE®治療期間及投予最後一劑後的四個月內應採取有效的避孕措施。應囑咐病人，如果他們或他們的女性伴侶在治療期間或投予最後一劑後的七個月內懷孕，應立即向他們的醫師通報【請詳見(5.1.11)警語及注意事項(5.11)】。

哺乳

應囑咐~~病人~~女性病人，在接受 VELCADE®治療期間及使用最後一劑後的兩個月內~~不應~~避免~~餵哺母乳~~【請詳見(6.2)特殊族群之使用注意事項(8.2)】。

已註解 [KT[39]: 黃色螢光標示為依照 Oct/Nov2021 USPI 刪除

已註解 [KT[40]: 綠色標示為依據 12 May 2022 HA 核定版本修正

已註解 [KT[41]: 黃色螢光標示為依照 Oct/Nov2021 USPI 刪除

併用的藥物
應囑咐病人將他們目前正在使用的任何其他藥物告訴他們的醫師。

糖尿病病人
應囑咐病人，如果他們正在使用口服抗糖尿病藥物，應經常檢測血糖，只要血糖值出現任何變化，即應告知他們的醫師。

皮膚
應囑咐病人，如果他們出現皮疹、嚴重注射部位反應【請詳見(3.1.9)用法用量(2.9)】或皮膚疼痛的現象，應和他們的醫師聯繫。應與病人討論是否針對疱疹病毒感染進行預防性抗病毒治療【請詳見(8.2)~~臨床試驗之安全性資料~~臨床試驗經驗(6.1)】。

其他
應囑咐病人，如果他們出現血壓升高、出血、發燒、便秘或食慾降低的現象，應和他們的醫師聯繫。

15. 其他
15.1 參考資料
1. "OSHA Hazardous Drugs" (refer to antineoplastic weblinks including OSHA Technical Manual). *OSHA.*
http://www.osha.gov/SLTC/hazardousdrugs/index.html
15.2 版本
USPI Nov 2021 v22013

Distributed and Marketed by:
Millennium Takeda Pharmaceuticals America, Inc.
~~40 Landsdowne Street~~
~~Cambridge, MA 02139~~ Lexington, MA 02421

已注解 [KT[42]: 黃色螢光標示處修訂 Oct/Nov2021 USPI 刪除

~~MILLENNIUM~~
VELCADE®, ~~and MILLENNIUM~~ and the VELCADE Logo® are registered trademarks of Millennium Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc.
~~©2003-2021 Millennium~~ Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc. ~~is a wholly owned subsidiary of Takeda Pharmaceutical Company Limited.~~

~~©2003-2019 Millennium Pharmaceuticals, Inc.~~ All rights reserved. ~~Printed in USA.~~

VEL347 R~~20~~212

製造廠
製 造 廠：BSP Pharmaceuticals S.p.A
廠　　址：Via Appia Km 65,561, 04013 Latina, Italy
包 裝 廠：Janssen Pharmaceutica N.V.

廠　　址：Turnhoutseweg 30, B-2340, Beerse, Belgium
藥商
藥　　商：強生股份有限公司
地　　址：台北市中山區民生東路三段 2 號 10 樓及 11 樓
電　　話：0800-211-688

~~版 本：USPI Apr 2019 v2031~~

~~2001~~22013

附件三

正本

檔　　號：
保存年限：

衛生福利部　函

地址：115204 臺北市南港區忠孝東路六段488號
聯絡人：黃小姐
聯絡電話：(02)2787-8000　分機：7421
傳真：
電子郵件：

104
台北市中山區民生東路三段2號10樓及11樓

受文者：嬌生股份有限公司

發文日期：中華民國111年9月1日
發文字號：衛授食字第1110701758號
速別：普通件
密等及解密條件或保密期限：
附件：仿單核定本1份

主旨：貴公司申請「"義大利"萬科靜脈凍晶注射劑("Italy" Velcade Powder for Solution for Injection)」(衛部藥輸字第027602號)仿單變更一案(案號：1110701758)，本部同意，請查照。

說明：

一、復貴公司111年1月21日(111)台嬌登字第022號藥品變更登記申請書。

二、核准變更項目：仿單變更。

三、有關仿單規定如下：市售藥品得僅放置經審查核定之中文仿單。但如市售藥品同時放置中、外文仿單者，外文仿單內容須與核定本之中文仿單內容相符，廠商得依核定之中文仿單自行修正其外文仿單內容。

四、如對上述內容有疑義，請與承辦人廖珮汝聯絡，電話：(02)8170-6000#531，電子信箱：prliao821@cde.org.tw。

正本：嬌生股份有限公司
副本：

部長 薛瑞元

附件四

附件

外盒、仿單、標籤粘貼表

產品名稱	" Italy" Velcade Powder for Solution for Injection / "義大利" 萬科靜脈凍晶注射劑	申請廠商	嬌生股份有限公司
衛生福利部給證號碼	衛部藥輸字第 027602 號		

111. 8. 26

衛生福利部 騎縫章

市售藥品同時放置中、外文仿單者，外文仿單內容須與本署核定之中文仿單內容相符，廠商可依核定之中文仿單自行修正外文仿單內容。

Janssen

"義大利" 萬科靜脈凍晶注射劑

"Italy" VELCADE© Powder for Solution for Injection

衛部藥輸字第 027602 號

※ 外文仿單應檢附中文譯文

(1) 報核仿單標籤以粘貼全形實物為原則。

附件

外盒、仿單、標籤粘貼表

產品名稱	"Italy" Velcade Powder for Solution for Injection / "義大利" 萬科靜脈凍晶注射劑	申請廠商	嬌生股份有限公司
衛生福利部給證號碼	衛部藥輸字第 027602 號		

111. 8. 26

造廠
造廠：BSP Pharmaceuticals S.p.A
址：Via Appia Km 65,561, 04013 Latina, Italy
裝廠：Janssen Pharmaceutica N.V.
址：Turnhoutseweg 30, B-2340, Beerse, Belgium
商
商：嬌生股份有限公司
址：台北市中山區民生東路三段2號10樓及11樓
話：0800-211-688

2201

衛生福利部 騎縫章 食品藥物管理署

市售藥品同時放置中、外文仿單者，外文仿單內容須與本署核定之中文仿單內容相符，廠商可依核定之中文仿單自行修正外文仿單內容。

藥商貼妥請依所指衛生局核定內容刊載

※ 外文仿單應檢附中文譯文

（1）報核仿單標籤以粘貼全形實物為原則。