“法國”萬科靜脈凍晶注射劑

Velcade Powder for Solution for Injection

衛署藥輸字第 025559 號

1 適應症

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。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。曾接受過至少一種治療方式的被套細胞淋巴瘤 Mantle Cell Lymphoma（MCL）病人。

2 用法用量

2.1 先前未接受過治療的多發性骨髓瘤病患之用量

VELCADE 給藥方式為在連續九個為期六週的給藥療程（treatment cycle），合併使用口服 melphalan 及 prednisone，以 3~5 秒靜脈灌注給藥（如下列【表 1】所示）。在第一至第四療程中，VELCADE 以每週兩次方式投予（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 個小時。

表 1：先前未接受過治療的多發性骨髓瘤病患之給藥方式

每週兩次投予VELCADE （第1~4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Predinisone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 (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

2.2 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患以下數值須合乎標準：

- 血小板計數應 $\geq 70 \times 10^9$/L 且 ANC 應 $\geq 1.0 \times 10^9$/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 Predinisone 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過低症或血小板過低症，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 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/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	直到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。而 VELCADE 引發之神經疼痛或周邊神經病變應仿照表三之建議調整劑量。

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

2.3 復發的多發性骨髓癌及被套細胞淋巴瘤(MCL) 之用量

VELCADE（1.3mg/m^2/dose）給藥方式是為期兩週內（分別在第 1、4、8、11 天時），每週兩次，於 3~5 秒內靜脈灌注 1.3 mg/m^2/dose，接著在第 12~21 天時進行為期 10 天的休息期。當延長超過八個療程時，應依 VELCADE 標準給藥時程或維持劑量給藥時程投予，為期四週，分別在第 1、8、15 以及第 22 天時，每週一次投予 VELCADE，接著再進行為期十三天的休息期**【請詳見*（14）臨床試驗*中，有關試驗時的給藥方式敘述】**。連續的 VELCADE 劑量至少須間隔 72 個小時。

2.4 多發性骨髓癌及被套細胞淋巴瘤 (MCL) 之劑量調整指引

如下列敘述所示，當病患開始產生任何第三級非血液學毒性或是第四級血液學毒性（排除神經病變）時，應停用VELCADE治療**【請詳見*（5）警語及注意事項*】**，當這些毒性症狀緩解時，則可再次投予經調降約25%的VELCADE建議劑量（即從 1.3 mg/m^2/dose 調降至 1 mg/m^2/dose 或是從 1 mg/m^2/dose 調降至 0.7 mg/m^2/dose）。有關病患發生與VELCADE有關的神經性疼痛以及/或周邊神經病變的處理，請見【表3】。對於先前已有嚴重神經病變的病患，僅可在審慎評估過風險與利益後才使用VELCADE治療。

表 3：伴有與 VELCADE 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

周邊感覺或運動神經病變症狀的嚴重度	**劑量調整以及療程**

第 1 級(皮膚感覺異常、虛弱及/或喪失反射）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（功能受影響但不影響日常生活的活動）	調降 Velcade 至 1mg/m^2
第 2 級但有疼痛或第 3 級（影響日常生活的活動）	暫停 VELCADE 治療直到毒性解除。當毒性解除時再重新開始 VELCADE 劑量降低至 0.7 mg/m^2 的治療並改變治療時程至每週一次
第 4 級（能力喪失的感覺神經病變或是危及生命或導致癱瘓的運動神經病變）	停用 VELCADE

依據 NCI Common toxicity Criteria CTCAE v3.0 分級

2.5 肝功能損傷病患之用量

對於輕度肝功能損傷的病患並不須調整起始劑量，而應以 VELCADE 建議劑量治療。

對於中度或重度肝功能損傷的病患，則在第一個療程之每次注射時， VELCADE 應以調降至 0.7mg/m^2 的劑量開始，然後在接下來的療程中，再依病患的耐受程度調整，若病人耐受性較好，則考慮調升劑量至 1.0 mg/m^2；反之，則考慮調降劑量至 0.5 mg/m^2 （請見下列【表 4】說明）。**【請詳見*（5.11）警語及注意事項、（8.7）特殊族群之使用及（12.3）臨床藥理學*】**。

表四: VELCADE 在肝功能損傷病患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	≤ 1.0x 正常範圍上限	>正常範圍上限	無
	> 1.0x−1.5x 正常範圍上限	Any	無
中度	> 1.5x−3x 正常範圍上限	Any	在第一個療程時，調降 VELCADE 劑量至 0.7 mg/m^2。然後在接下來的療程，再依病患的耐受程度調整，若病患耐受性較好，則考慮調升劑量至 1.0mg/m^2；反之，則考慮調降劑量至 0.5 mg/m^2
重度	> 3x 正常範圍上限	Any	

2.6 用法注意事項

每個單次劑量使用小瓶裝的 VELCADE 含量為 1 mg 或 3.5 mg (毫克)，可能超過一般需要的劑量。在使用時，應謹慎計算劑量以避免藥物過量。VELCADE 屬於抗腫瘤藥物，在使用上以及丟棄時，應遵守適當的作業程序。**【請詳見*（16）藥品供應*、**

儲存及處理】

在臨床試驗中，約有 5%病患曾通報過局部皮膚刺激，但 VELCADE 滲出則與組織損傷無關。

2.7 靜脈注射之配製（Reconstitution）

應使用適當的無菌技術。以 3.5 mL 的 0.9%氯化鈉溶液配製成最終濃度為 1 mg/mL 的 bortezomib，配製後溶液應呈現澄清、無色溶液。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下，未開封的 VELCADE 在包裝上所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℃ (77℉)。配製後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達八小時，然而，當暴露在室溫光線下，總儲存時間不得超過八小時。

3 劑型和劑量

VELCADE 為單次劑量使用小瓶裝，每個單次劑量使用小瓶含有 1 毫克或 3.5 毫克的 Bortezomib，為無菌凍晶乾燥粉末。

4 禁忌症

VELCADE 禁用於對 Bortezomib、Boron 或是 Mannitol 過敏的病患。

5 警語及注意事項

● **醫師為病患處方含 Bortezomib 成分藥品時應先進行病患之心、肺功能檢查，審慎評估病患之用藥風險效益後小心使用。**

5.1 懷孕期間之使用

藥物懷孕分級 - D 級

有可能懷孕的婦女在以 VELCADE 治療期間應避孕，在胎兒器官形成期，投予 Bortezomib 至懷孕兔子，依體表面積投予接近 0.5 倍臨床劑量（1.3mg/m^2）會導致流產以及死胎【**請詳見*（8.1）特殊族群之使用*】**

5.2 周邊神經病變

VELCADE 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)以及/或是有周邊神經病變症狀的病患在接受VELCADE治療時，可能會遭受周邊神經病變惡化(包括≥第三級)。應監測病患是否出現以下症狀，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。若病患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*（2.2及2.4）用法用量*】**。在復發的多發性骨髓瘤試驗中，於劑量調整之後，有51% 具≥第二級周邊神經病變的病患有改善或是解決周邊神經病變問題;。而在被套細胞淋巴瘤，有關周邊神經病變的長期結果則尚未研究。

5.3 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 13%，這些事件在整個治療過程皆有發現，當使用 VELCADE 治療有昏厥病史、正在服用其他與低血壓有關的藥物以及有脫水現象的病患時，須特別小心謹慎。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)或是擬交感神經劑(sympathomimetics)。**【請詳見*（6）藥物不良反應*】**

5.4 心臟疾病

曾有急性發作或是惡化的鬱血性心臟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風險因子的病患。有風險因子或是有心臟疾病的病患應密切監測。在復發的多發性骨髓瘤試驗中，任何須緊急治療的心臟異常發生率，在 VELCADE 治療組為 15%，而在 Dexamethasone 治療組則為 13%。心臟衰竭事件(急性肺水腫、心臟衰竭、鬱血性心臟衰竭、心原性休克以及肺水腫)的發生率，在 VELCADE 治療組為 5 %，而在 Dexamethasone 治療組則為 4%。另外，在臨床試驗中，亦曾有 QT 間隔延長的單獨發生事件，但關聯性仍未明。

5.5 肺部疾病

在接受 VELCADE 治療的病患中，曾有不明病因的急性瀰漫滲透性肺部疾病，例如肺炎、間質性肺炎、肺部浸潤以及成人呼吸窘迫症候群(ARDS)的通報案例，這些症狀有些曾導致病患死亡。

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/m^2)來治療復發的急性骨髓性白血病的病患，在治療初期即死於 ARDS。在給予 VELCADE 治療且本身無左心臟衰竭或是明顯肺部疾病的病患，仍曾有肺動脈高血壓的通報案例。應詳細診斷評估新發生或是呈現惡化的心肺相關症狀。

5.6 可逆性後大腦白質病變症候群 Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome (RPLS)

使用 VALCADE 治療的病患中，曾有 RPLS 的通報案例，RPLS 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，可以較常用的核磁共振腦部影像來確診。一旦病患出現 RPLS 時，即應立即停用 VELCADE，目前對於先前罹患 RPLS 的病患重新開始 VELCADE 治療的安全性則尚未建立。

5.7 胃腸道不良事件

使用 VELCADE 治療可能會引起噁心、腹瀉、便秘以及嘔吐**【請詳見*(6)藥物不良反應*】**，有時需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。

5.8 血小板過低症 /嗜中性白血球過低症（Thrombocytopenia/Neutropenia）

VELCADE 與血小板過低症及嗜中性白血球過低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會持續存在於每週給藥兩次的八個療程，且沒有累積性血小板過低或嗜中性白血球過低的實證。所測量到的平均血小板計

數最低值約為試驗基期的百分之四十。與治療前血小板計數有關的血小板過低症之嚴重性如【表 5】所列。在復發的多發性骨髓瘤的試驗中，顯著出血事件（≥第 3 級）的發生率於 VELCADE 組（4%）和 dexamethasone 組（5%）之是相似的。在每次 VELCADE 給藥之前應監測血小板的數目。當病患發生血小板過低症時可能需要改變 VELCADE 的劑量及給藥時程**【請詳見*表 2 及（2.4）用法用量*】**。曾有與 VELCADE 有關的胃腸出血及腦內出血報告。血小板低下時或可考慮輸注血小板。發燒型嗜中性白血球過低症的發生率為 <1%。

表 5: 在復發的多發性骨髓瘤試驗中與治療前血小板計數有關的血小板過低症之嚴重性

治療前 血小板計數*	**病患數目 (N=331)****	**血小板計數 <10,000/μL 的 病患人數(%)**	**血小板計數 10,000-25,000/μL 的 病患人數(%)**
≥75,000/μL	309	8 (3%)	36 (12%)
≥50,000/μL-	14	2 (14%)	11 (79%)
<75,000/μL			
≥10,000/μL-	7	1 (14%)	5 (71%)
<50,000/μL			

* 試驗基期之血小板計數需為 50,000/μL 方能參與試驗

** 遺失一位病患的試驗基期數據

5.9 腫瘤溶解症候群 (Tumor Lysis Syndrome)

由於 VELCADE 為細胞毒性劑且可以迅速地殺死腫瘤細胞，因此可能發生腫瘤溶解症候群的併發症，屬於腫瘤溶解症候群高風險群的病患即為治療前具高腫瘤負荷的特徵；對這類病患應密切監測及謹慎注意。

5.10 肝臟事件

在同時併用多種藥物以及罹患嚴重疾病的病患中，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，這些改變可藉由停用 VELCADE 回復，然而對這類病患再次投藥的相關資料卻仍有限。

5.11 肝功能損傷病患

Bortezomib 主由肝臟酵素代謝，在中度或重度肝功能不全的病患，Bortezomib 的曝藥量會增加，這類病患以 VELCADE 治療時，應降低起始劑量並且密切監測毒性反應**【請詳見*（2.5）用法用量*、*（8.7）特殊族群之使用及（12.3）臨床藥理學*】**

6 藥物不良反應

下列幾項會在本仿單中的其他說明段亦有敘述：

- 周邊神經病變**【請詳見*（5.2）警語及注意事項；（表 3）用法用量*】**
- 低血壓**【請詳見*（5.3）警語及注意事項*】**
- 心臟異常**【請詳見*（5.4）警語及注意事項*】**
- 肺部異常**【請詳見*（5.5）警語及注意事項*】**
- 可逆性後大腦白質病變症候群**【請詳見*（5.6）警語及注意事項*】**

- 胃腸道不良反應【**請詳見*（5.7）警語及注意事項*】**
- 血小板過低症（Thrombocytopenia） / 嗜中性白血球過低症（Neutropenia）【**請詳見*（5.8）警語及注意事項*】**
- 腫瘤溶解症候群 (Tumor Lysis Syndrome) 【**請詳見*（5.9）警語及注意事項*】**
- 肝臟事件【**請詳見*（5.10）警語及注意事項*】**

6.1 臨床試驗之安全性資料

由於臨床試驗是在廣泛不同的條件及情況下執行，在某一種藥物臨床試驗中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，而且也許不能反映到實際臨床診療上。

<u>先前未治療的多發性骨髓瘤病患之臨床試驗摘要</u>

【表 6】說明了在一項前瞻性隨機試驗中，於 340 名先前未曾接受多發性骨髓瘤治療的病患，在接受 VELCADE(1.3mg/m^2)合併使用 Melphalan(9 mg/m^2) 和 Prednisone(60 mg/m^2) 的安全性資料。

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

表 6：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 ≥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)		
MedDRA系統器官分類	總數	毒性級數，n (%)		總數	毒性級數，n (%)	
名稱	n (%)	3	≥4	n (%)	3	≥4
血液及淋巴系統異常						
血小板過低症	178 (52)	68 (20)	59 (17)	159 (47)	55 (16)	47 (14)
嗜中性白血球過低症	165 (49)	102 (30)	35 (10)	155 (46)	79 (23)	49 (15)
貧血	147 (43)	53 (16)	9 (3)	187 (55)	66 (20)	26 (8)
白血球過低症	113 (33)	67 (20)	10 (3)	100 (30)	55 (16)	13 (4)
淋巴球過低症	83 (24)	49 (14)	18 (5)	58 (17)	30 (9)	7 (2)
胃腸道異常						
噁心	164 (48)	14 (4)	0	94 (28)	1 (<1)	0
腹瀉	157 (46)	23 (7)	2 (1)	58 (17)	2 (1)	0
便秘	125 (37)	2 (1)	0	54 (16)	0	0
嘔吐	112 (33)	14 (4)	0	55 (16)	2 (1)	0
腹痛	49 (14)	7 (2)	0	22 (7)	1 (<1)	0
上腹部痛	40 (12)	1 (<1)	0	29 (9)	0	0
消化不良 (Dyspepsia)	39 (11)	0	0	23 (7)	0	0
神經系統異常						
周邊神經病變	159 (47)	43 (13)	2 (1)	18 (5)	0	0

神經痛 (Neuralgia)	121 (36)	28 (8)	2 (1)	5 (1)	1 (<1)	0
眩暈	56 (16)	7 (2)	0	37 (11)	1 (<1)	0
頭痛	49 (14)	2 (1)	0	35 (10)	4 (1)	0
皮膚感覺異常 (paresthesia)	45 (13)	6 (2)	0	15 (4)	0	0
一般性異常及投藥部位反應						
發熱	99 (29)	8 (2)	2 (1)	64 (19)	6 (2)	2 (1)
疲倦	98 (29)	23 (7)	2 (1)	86 (26)	7 (2)	0
無力 (Asthenia)	73 (21)	20 (6)	1 (<1)	60 (18)	9 (3)	0
周邊水腫	68 (20)	2 (1)	0	34 (10)	0	0
感染						
肺炎	56 (16)	16 (5)	13 (4)	36 (11)	13 (4)	9 (3)
帶狀皰疹 (Herpes Zoster)	45 (13)	11 (3)	0	14 (4)	6 (2)	0
支氣管炎 (Bronchitis)	44 (13)	4 (1)	0	27 (8)	4 (1)	0
鼻咽炎 (Nasopharyngitis)	39 (11)	1 (<1)	0	27 (8)	0	0
骨骼肌及結締組織異常						
背痛	58 (17)	9 (3)	1 (<1)	62 (18)	11 (3)	1 (<1)
肢端疼痛	47 (14)	8 (2)	0	32 (9)	3 (1)	1 (<1)
骨骼痛	37 (11)	7 (2)	1 (<1)	35 (10)	7 (2)	0
關節痛	36 (11)	4 (1)	0	50 (15)	2 (1)	1 (<1)
代謝及營養異常						
厭食症	77 (23)	9 (3)	1 (<1)	36 (11)	13 (4)	9 (3)
低血鉀症	44 (13)	19 (6)	3 (1)	25 (7)	8 (2)	2 (1)
皮膚及皮下組織異常						
潮紅	66 (19)	2 (1)	0	24 (7)	1 (<1)	0
搔癢	35 (10)	3 (1)	0	18 (5)	0	0
呼吸道、胸腔及縱膈腔異常						
咳嗽	71 (21)	0	0	45 (13)	2 (1)	0
呼吸困難	50 (15)	11 (3)	2 (1)	44 (13)	5 (1)	4 (1)
精神異常						
失眠	69 (20)	1 (<1)	0	43 (13)	0	0
血管異常						
高血壓	45 (13)	8 (2)	1 (<1)	36 (11)	13 (4)	9 (3)
低血壓	41 (12)	4 (1)	3 (1)	10 (3)	2 (1)	2 (1)

復發的多發性骨髓瘤隨機試驗

以下說明所列的安全性資料以及【表 7】反應了暴露在多發性骨髓瘤臨床試驗中 VELCADE(n=331)或 Dexamathasone(n=332)的病患，在開始三週內(21 天療程)的前兩週，VELCADE 以每週兩次靜脈灌注 1.3mg/m^2 的劑量投予，在經過 8 個 21 天療程後，病患繼

續依每週的治療時程，治療 3 個為期 35 天的療程。治療期最長達 11 個療程(9 個月)，平均治療期則為 6 個療程(4.1 個月)，病患須有可見的疾病且 1~3 種先前有治療過方可納入試驗，納入病患年齡則無上限。肌酐酸清除率可低至 20ml/min 且膽紅素範圍可高至正常值上限的 1.5 倍，整體不良事件發生率並無性別及年齡上差異，且大部分病患為白種人【**請詳見*（14.1）臨床試驗*】**

在 331 名接受 VELCADE 治療的病患中，最常被通報的不良事件，整體來說為無力症狀(61%)、腹瀉及噁心(57%)、便秘(42%)、無法分類的周邊神經病變(36%)、嘔吐、發燒、血小板過低、精神異常(皆為 35%)、厭食及食慾降低(34%)、皮膚感覺異常及異常麻木(27%)、貧血和頭痛(皆為 26%)、咳嗽(21%)。在 332 名分配在 Dexamethasone 治療組的病患，最常被通報的不良事件包括精神異常(49%)、無力症狀(45%)、失眠(27%)、貧血(22%)、腹瀉及下呼吸道/肺部感染(皆為 21%)。

有 14%的 VELCADE 治療組病患發生第 4 級的不良事件，最常見的毒性反應有血小板過低症(4%)、嗜中性白血球過低症(2%)、高血鈣症(2%)。有 16%的 Dexamethasone 治療組病患發生第 4 級的不良事件，最常見的毒性反應有高血糖症(2%)。

<u>復發的多發性骨髓試驗中導致中斷治療的事件及嚴重不良事件 (SAEs)</u>

嚴重不良事件的定義為任何不管發生之因果關係為何的事件，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 144 位(44%)VELCADE 治療組的病患在試驗中發生嚴重不良事件，Dexamethasone 治療組的病患亦然（144 位(43%)）。

在 VELCADE 治療組中，最常被通報的嚴重不良事件有發燒(6%)、腹瀉(5%)、呼吸困難和肺炎(4%)以及嘔吐(3%)。

在 Dexamethasone 治療組中，最常被通報的嚴重不良事件有肺炎(7%)、發燒(4%)以及高血糖症(3%)。

總共有 145 位病患因發生了被試驗主持人評估為與藥物相關的不良事件而退出試驗，其中，於 331 位 VELCADE 治療組病患中有 84 位(25%)，於 332 位 Dexamethasone 治療組病患中有 61 位(18%)。在 331 名 VELCADE 治療組病患中，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 治療組病患中，最常被通報導致退出試驗之與藥物相關不良事件為精神異常以及高血糖症(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。

<u>在復發的多發性骨髓試驗最常被通報的不良事件</u>

在復發的多發性骨髓瘤試驗最常被通報的不良事件列於【表 7】，包括所有在 VELCADE 治療組，發生率≥10%的不良事件。

表 7：復發的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 治療組中發生率 ≥10%）(N=663)

	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
不良事件	331 (100)	203 (61)	45 (14)	327 (98)	146 (44)	52 (16)
虛弱狀態(Asthenic conditions)	201 (61)	39 (12)	1 (<1)	148 (45)	20 (6)	0
腹瀉	190 (57)	24 (7)	0	69 (21)	6 (2)	0
噁心	190 (57)	8 (2)	0	46 (14)	0	0
便祕	140 (42)	7 (2)	0	49 (15)	4 (1)	0
周邊神經病變	120 (36)	24 (7)	2 (<1)	29 (9)	1 (<1)	1 (<1)
嘔吐	117 (35)	11 (3)	0	20 (6)	4 (1)	0
發燒 (Pyrexia)	116 (35)	6 (2)	0	54 (16)	4 (1)	1 (<1)
血小板過低症	115 (35)	85 (26)	12 (4)	36 (11)	18 (5)	4 (1)
精神疾病	117 (35)	9 (3)	2 (<1)	163 (49)	26 (8)	3 (<1)
厭食及食慾減低	112 (34)	9 (3)	0	31 (9)	1 (<1)	0
皮膚感覺異常及感覺麻木	91 (27)	6 (2)	0	38 (11)	1 (<1)	0
貧血	87 (26)	31 (9)	2 (<1)	74 (22)	32 (10)	3 (<1)
頭痛	85 (26)	3 (<1)	0	43 (13)	2 (<1)	0
咳嗽	70 (21)	2 (<1)	0	35 (11)	1 (<1)	0
呼吸困難	65 (20)	16 (5)	1 (<1)	58 (17)	9 (3)	2 (<1)
嗜中性白血球過低症	62 (19)	40 (12)	8 (2)	5 (2)	4 (1)	0
潮紅	61 (18)	4 (1)	0	20 (6)	0	0
失眠	60 (18)	1 (<1)	0	90 (27)	5 (2)	0
腹痛	53 (16)	6 (2)	0	12 (4)	1 (<1)	0
骨骼疼痛	52 (16)	12 (4)	0	50 (15)	9 (3)	0
下呼吸道感染	48 (15)	12 (4)	2 (<1)	69 (21)	24 (7)	1 (<1)
四肢疼痛	50 (15)	5 (2)	0	24 (7)	2 (<1)	0
背痛	46 (14)	10 (3)	0	33 (10)	4 (1)	0
關節痛 (Arthralgia)	45 (14)	3 (<1)	0	35 (11)	5 (2)	0
頭暈 (排除眩暈)	45 (14)	3 (<1)	0	34 (10)	0	0
鼻咽炎	45 (14)	1 (<1)	0	22 (7)	0	0
帶狀皰疹	42 (13)	6 (2)	0	15 (5)	4 (1)	1 (<1)
肌肉痙攣	41 (12)	0	0	50 (15)	3 (<1)	0
肌痛 (Myalgia)	39 (12)	1 (<1)	0	18 (5)	1 (<1)	0
嚴重的寒顫 (Rigors)	37 (11)	0	0	8 (2)	0	0
下肢水腫	35 (11)	0	0	43 (13)	1 (<1)	0

第 2 期開放性復發的多發性骨髓瘤延伸性試驗的安全性經驗

在 63 位病患的第 2 期延伸性試驗中，延長的 VELCADE 治療並未觀察到新的累積性或新的長期毒性。這些病患總共治療的時間為 5.3 至 23 個月，這包括先前的 VELCADE 試驗中以 VELCADE 治療的時間。**【請詳見*（14）臨床試驗*】**

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）

從第 2 期和第 3 期試驗製表的安全性資料，是整合自 VELCADE 單獨以 1.3 mg/m^2/dose 的劑量每週兩次為期 2 週隨後是一個為期 10 天休息期的臨床試驗於先前已治療的多發性骨髓瘤（N=1008）以及先前已治療的被套細胞淋巴瘤（N=155）共 1163 位病患所得。在這些試驗中，VELCADE 在多發性骨髓瘤及被套細胞淋巴瘤病患的安全性是相似的。**【請詳見*（14）臨床試驗*】**

在整合性的分析中，最常通報的不良事件為虛弱狀態（包括疲勞、全身無力及衰弱）（佔 64%）、噁心（55%）、腹瀉（52%）、便秘（41%）、無法分類的周邊神經病變（包括周邊感覺性神經病變及惡性周邊神經病變）（佔 39%）、血小板過低症及食慾降低（包括厭食症）（各佔 36%）、發燒（34%）、嘔吐（33%）及貧血（29%）。百分之二十（20%）的病患經歷過至少 1 次 ≥第 4 級的毒性反應，最常見的是血小板過低症（5%）及嗜中性白血球過低症（3%）。

在安全性的整合性摘要中，導致中斷治療的嚴重不良事件（SAEs）

在臨床試驗中總共有 50%的病患發生嚴重不良事件。最常通報的嚴重不良事件包括肺炎（7%）、發燒（6%）、腹瀉（5%）、嘔吐（4%）及噁心、脫水、呼吸困難及血小板過低症（各佔 3%）。

有 22%的病患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%）、虛弱狀態（3%）及血小板過低症和腹瀉（各佔 2%）。

總共有 2%的病患死亡，而試驗主持人所認定之死因可能與試驗藥物有關的：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 8】列出的為最常見的不良事件，包括了所有發生之 ≥10%的不良事件。在沒有隨機分配對照組的情形下，通常無法分辨不良事件為要務所造成的或是反應病患的潛在疾病。請詳見隨後在特殊不良反應的討論。

表 8：使用 1.3mg/m^2 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極為常見的不良事件（於全部組別中發生率 ≥10%）(N=1163)

	所有病患 (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
虛弱狀態(Asthenic conditions)	740 (64)	189 (16)	628 (62)	160 (16)	112 (72)	29 (19)
噁心	640 (55)	43 (4)	572 (57)	39 (4)	68 (44)	4 (3)
腹瀉	604 (52)	96 (8)	531 (53)	85 (8)	73 (47)	11 (7)
便秘	481 (41)	26 (2)	404 (40)	22 (2)	77 (50)	4 (3)
周邊神經病變	457 (39)	134 (12)	372 (37)	114 (11)	85 (55)	20 (13)
血小板過低症	421 (36)	337 (29)	388 (38)	320 (32)	33 (21)	17 (11)
食慾減低	417 (36)	30 (3)	357 (35)	25 (2)	60 (39)	5 (3)
發燒 (Pyrexia)	401 (34)	36 (3)	371 (37)	34 (3)	30 (19)	2 (1)
嘔吐	385 (33)	57 (5)	343 (34)	53 (5)	42 (27)	4 (3)
貧血	333 (29)	124 (11)	306 (30)	120 (12)	27 (17)	4 (3)
水腫	262 (23)	10 (<1)	218 (22)	6 (<1)	44 (28)	4 (3)
皮膚感覺異常及感覺麻木	254 (22)	16 (1)	240 (24)	14 (1)	14 (9)	2 (1)
頭痛	253 (22)	17 (1)	227 (23)	17 (2)	26 (17)	0
呼吸困難	244 (21)	59 (5)	209 (21)	52 (5)	35 (23)	7 (5)
咳嗽	232 (20)	5 (<1)	202 (20)	5 (<1)	30 (19)	0
失眠	232 (20)	7 (<1)	199 (20)	6 (<1)	33 (21)	1 (<1)
潮紅	213 (18)	10 (<1)	170 (17)	6 (<1)	43 (28)	4 (3)
關節痛 (Arthralgia)	199 (17)	27 (2)	179 (18)	25 (2)	20 (13)	2 (1)
嗜中性白血球過低症	195 (17)	143 (12)	185 (18)	137 (14)	10 (6)	6 (4)
頭暈 (排除眩暈)	195 (17)	18 (2)	159 (16)	13 (1)	36 (23)	5 (3)
四肢疼痛	179 (15)	36 (3)	172 (17)	36 (4)	7 (5)	0
腹痛	170 (15)	30 (3)	146 (14)	22 (2)	24 (15)	8 (5)
骨骼疼痛	166 (14)	37 (3)	163 (16)	37 (4)	3 (2)	0
背痛	151 (13)	39 (3)	150 (15)	39 (4)	1 (<1)	0
低血壓	147 (13)	37 (3)	124 (12)	32 (3)	23 (15)	5 (3)
帶狀皰疹	145 (12)	22 (2)	131 (13)	21 (2)	14 (9)	1 (<1)
鼻咽炎	139 (12)	2 (<1)	126 (13)	2 (<1)	13 (8)	0
上呼吸道感染	138 (12)	2 (<1)	114 (11)	1 (<1)	24 (15)	1 (<1)
肌痛 (Myalgia)	136 (12)	9 (<1)	121 (12)	9 (<1)	15 (10)	0
肺炎	134 (12)	72 (6)	120 (12)	65 (6)	14 (9)	7 (5)
肌肉痙攣	125 (11)	1 (<1)	118 (12)	1 (<1)	7 (5)	0
脫水 (Dehydration)	120 (10)	40 (3)	109 (11)	33 (3)	11 (7)	7 (5)
焦慮	118 (10)	6 (<1)	111 (11)	6 (<1)	7 (5)	0

第2、3期復發的多發性骨髓瘤及第2期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 87%的病患最少會發生一次胃腸道疾病。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 級胃腸道事件的病患有 18%；發生第 4 級事件的病患則有 1%。被認為是嚴重胃腸道事件的病患佔 18%。有 5%的病患因為胃腸道事件而中途退出。噁心在多發性骨髓瘤的病患（57%）相較於被套細胞淋巴瘤的病患（44%）更常被通報。**【請詳見*（5.7）警語及注意事項*】**

血小板過低症

在臨床試驗中，VELCADE 相關的血小板過低症之特徵為每次療程（treatment cycle）期間之給藥期間（第 1 天至第 11 天）血小板計數值會減少而在 10 天休息期期間時回復至試驗基期。總體而言，有 36%的病患通報過血小板過低症。第 3 級血小板過低症的病患佔 24%，≥第 4 級之血小板過低症的病患佔 5%，嚴重程度的病患佔 3%，而事件會導致 VELCADE 治療中斷的病患則佔 2%**【請詳見*（5.8）警語及注意事項*】**。血小板過低症在多發性骨髓瘤的病患（38%）相較於被套細胞淋巴瘤的病患（21%）更常被通報。≥第 3 級之血小板過低症的發生率在多發性骨髓瘤的病患（32%）相較於被套細胞淋巴瘤的病患（11%）也較高。**【請詳見*（5.8）警語及注意事項*】**

周邊神經病變

總體而言，有 39%的病患發生無法分類的周邊神經病變。第 3 級周邊神經病變的病患佔 11%，而第 4 級周邊神經病變的病患佔 <1 %。　　百分之八（8%）的病患因為周邊神經病變導致 VELCADE 治療中斷。周邊神經病變的發生率在被套細胞淋巴瘤的病患（55%）相較於多發性骨髓瘤的病患（37%）較高。

於復發的多發性骨髓瘤試驗，在 87 位發生 ≥第 2 級周邊神經病變的病患中有 51%的病患從第一次發生到改善或痊癒的中位數為 3.5 個月。

第 2 期多發性骨髓瘤試驗中病患的周邊神經病變為第 2 級並導致中途退出試驗或 ≥第 3 級，在調整 VELCADE 劑量後有 73%(33 分之 24)通報為改善或痊癒，從上一次 VELCADE 給藥後其改善一級或以上的中位數時間為 33 天。**【請詳見*（5.2）警語及注意事項*】**

低血壓

以 VELCADE 治療病患的低血壓（姿勢性低血壓、直立性低血壓及未分類之低血壓）發生率為 13%。大多數病患的低血壓為第 1 級或第 2 級，3%為第 3 級而 ≥第 4 級則 <1%。百分之三（3%）的病患通報低血壓為嚴重不良反應(SAE)，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（12%）和被套細胞淋巴瘤（15%）的病患相似。此外，有 2%的病患發生低血壓併發昏厥的情形。接受 VELCADE 治療病患之降血壓藥物的劑量可能需要調整。**【請詳見*（5.3）警語及注意事項*】**

嗜中性白血球過低症

於每次療程期間之 VELCADE 給藥期間（第 1 天至第 11 天）會有嗜中性白血球計數減少以及在 10 天休息期期間時回復至試驗基期的情形。總體而言，有 17%的病患發生嗜中性白血球過低症，而第 3 級嗜中性白血球過低症的病患佔 9%，≥第 4 級之嗜中性白血球過低症的病患佔 3%。

嗜中性白血球過低症通報為嚴重事件者佔 <1%的病患，而 <1%的病患因為嗜中性白血球過低症而中途退出試驗。嗜中性白血球過低症的發生率在多發性骨髓瘤的病患（18%）相較於被套細胞淋巴瘤的病患（6%）較高。≥第 3 級嗜中性白血球過低症的發生率在多發性骨髓瘤的病患（14%）相較於被套細胞淋巴瘤的病患（4%）也較高。**【請詳見*（5.8）警語及注意事項*】**

虛弱狀態（疲勞 Fatigue、全身無力 Malaise、衰弱 Weakness）
有 64%的病患通報過虛弱狀態。虛弱的病患有 16%為第 3 級而 ≥第 4 級則 <1%。百分之四（4%）的病患因為虛弱狀態而中斷治療。有 62%的多發性骨髓瘤病患及 72%的被套細胞淋巴瘤病患通報過虛弱狀態。

發燒（Pyrexia）
發燒(>38℃)通報為不良事件者佔 34%的病患。第 3 級的事件佔 3% 而 ≥第 4 級者則 <1%。發燒通報為嚴重不良事件者佔 6%的病患，而 <1%的病患因為發燒而導致 VELCADE 治療中斷。發燒的發生率在多發性骨髓瘤的病患（37%）相較於被套細胞淋巴瘤的病患（19%）較高。≥第 3 級發燒的發生率在多發性骨髓瘤的病患為 3%，在被套細胞淋巴瘤的病患則為 1%。

皰疹病毒感染（Herpes Virus Infection）
臨床醫師對於以 VELCADE 治療的受試者應考量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，帶狀皰疹（herpes zoster）再活化在 VELCADE 治療組（13%）的受試者較對照組（4-5%）更常發生。以 VELCADE 治療的受試者有 2-8% 可見到單純皰疹（Herpes simplex）而對照組則為 1-5%。於先前未治療的多發性骨髓瘤臨床試驗中，在 VELCADE、Melphalan 及 Prednisone 組中帶狀皰疹病毒再活化比接受預防性抗病毒療法（3%）的受試者更少見，更勝於未接受預防性抗病毒療法（17%）的受試者。在上市後使用經驗中，皰疹性腦膜腦炎（herpes meningoencephalitis）及眼部皰疹（ophthalmic herpes）的通報案例很罕見。

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）是之前未提及但通報自以 VELCADE 單獨療法或合併其他化學療法治療之臨床試驗的病患。這些臨床試驗的對象是血液惡性腫瘤及實質固態瘤的病患。

血液及淋巴系統異常:泛發性血管內血液凝固症(Disseminated intravascular coagulation)、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

胃腸道異常：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、口腔黏膜紫癜（oral mucosal petechiae）、胃食道逆流

一般性異常及投藥部位反應：注射部位紅斑、神經痛（neuralgia）、注射部位疼痛、刺激性、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：麴菌症（Aspergillosis）、菌血症、泌尿道感染、皰疹病毒感染、李斯特菌症（listeriosis）、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）

代謝及營養異常：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

神經系統異常：運動失調（Ataxia）、昏迷、發音困難（dysarthria）、自律神經機能障礙（dysautonomia）、腦病變（encephalopathy）、腦性麻痺（cranial palsy）、癲癇大發作、出血性休克、運動功能障礙、脊柱壓迫症候群（spinal cord compression）、癱瘓、帶狀皰疹後神經痛、暫時性腦缺血發作、可逆性後腦部白質病變症候群（reversible posterior leukoencephalopathy syndrome）

精神異常：焦慮不安、混亂狀態、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、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）

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、肺高血壓

6.2　上市後用藥經驗

下述額外之藥物不良反應為 VELCADE 在全球上市後使用的期間所確認的。由於這些不良反應是來自一個未知樣本數大小族群的自願性通報，因此無法可靠地估算其發生頻率：心肌梗塞、心包膜（心包囊）填塞、缺血性結腸炎、腦部病變、自主神經機能障礙、雙耳耳聾、散佈性血管內凝血症、肝炎、急性胰臟炎、急性瀰漫滲透性肺部疾病、毒性表皮

溶解壞死症、疱疹型腦膜炎、疱疹型眼疾。

7 藥物交互作用

7.1 **Ketoconazole**

併用 Ketoconazole（強效 CYP3A 抑制劑）會增加 Bortezomib 的曝藥量。**【請詳見*（12.3）藥物動力學*】** 因此，當 Bortezomib 與強效 CYP3A4 抑制劑（例如：Ketoconazole、Ritonavir）併用時應密切監測病患的狀況。**【請詳見*（12.3）藥物動力學*】**

7.2 **Melphalan-Prednisone**

併用 Melphalan-Prednisone 會增加 Bortezomib 的曝藥量。然而，增加的情形似乎不與臨床上相關連。**【請詳見*（12.3）藥物動力學*】**

7.3 **Omeprazole**

併用 Omeprazole（強效 CYP2C19 抑制劑）並不會影響 Bortezomib 的曝藥量。**【請詳見*（12.3）藥物動力學*】**

7.4 **細胞色素 P450**

病患併用 VELCADE 與細胞色素 P450 3A4 之抑制劑或誘發劑時，應密切監測毒性或療效降低的情形。**【請詳見*（12.3）藥物動力學*】**

8 特殊族群之使用

8.1 懷孕

藥物懷孕分級 - D 級**【請詳見*（5.1）警語及注意事項*】**

對於在器官發生期之大鼠及兔子進行之非臨床毒性試驗中，投與最高測試劑量〔對於大鼠為 0.075 mg/kg（0.5 mg/m^2）；而對於兔子則為 0.05 mg/kg（0.6 mg/m^2）〕，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 的一半。

對於在器官發生期之懷孕兔子投與 0.05mg/kg (0.6 mg/m^2) 劑量之 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胎兒體重顯著降低。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。

目前並未對懷孕婦女進行適當且有良好對照組之臨床試驗。 如果於懷孕期間使用 VELCADE 或病患於服藥期間受孕，病患應被告知對胎兒有潛在性的危險性。

8.2 哺乳婦女

目前還不清楚是否 Bortezomib 會分泌至人類乳汁中。由於許多藥物都會分泌至人類乳汁中而且對哺乳中嬰兒會有可能發生來自 VELCADE 的嚴重不良反應，應在考量藥物對孕母的重要性之下決定是否中斷授乳或停止用藥。

8.3 兒科使用

VELCADE 對兒童的安全性和有效性尚未確定。

8.4 老年人使用

納入 669 位病患於復發之多發性骨髓瘤試驗，有 245 位(佔 37%)為 65 歲或以上之病患：125 位(佔 38%) 至 VELCADE 組；而 120 位(佔 36%)至 Dexamethasone 組。VELCADE 相較於 Dexamethasone 用於 ≥65 歲病患有較長之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 月 *v.s.* 4.3 月以及 8.0 月 *v.s.* 4.9 月]。在 VELCADE 組，年齡 ≥ 65 歲之可評估病患中有 40% (n=46) 為治療有反應（CR+PR）相較於 Dexamethasone 組則有 18% (n=21)。VELCADE 之第 3 級和第 4 級不良事件發生率對於 ≤50 歲、51-64 歲及 ≥65 歲的病患分別為 64%、78% 及 75%。

【請詳見*（6.1）藥物不良反應 及（14）臨床試驗*】

未觀察到 VELCADE 用於病患 ≥ 65 歲和較年輕病患之間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患會有較高的感受性。

8.5 腎功能損傷之病患

VELCADE 的藥動參數並不會受腎臟損害程度影響。因此，腎功能不全的病患並不需要調整 VELCADE 的劑量。因為血液透析可能會減少 VELCADE 的血中濃度，應在血液透析程序完成之後再給藥。於腎功能不全病患有關於 melphalan 劑量的資訊請詳見藥廠的處方資料。**【請詳見*（12.3）臨床藥理學*】**

8.6 肝功能損傷之病患

Bortezomib 的曝藥量在中度及嚴重肝功能損傷的病患會增加。在這些病患使用應降低起始劑量。**【請詳見*（2.5）用法用量*、*（5.11）警語及注意事項 及（12.3）藥物動力學*】**

8.7 糖尿病患者

臨床試驗中，接受口服降血糖藥物之糖尿病患曾通報過低血糖及高血糖。口服降血糖藥物之病患正接受 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。

9 過量

目前尚未有 VELCADE 過量的特定解毒劑**【請詳見*（5.3）警語及注意事項 及（2.5）用法用量*】**。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以及血小板過低相關的死亡案例。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 Bortezomib 約為 2 倍的臨床建議劑量（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）會導致低血壓開始於給藥 1 小時後，並在給藥後 12 到 14 小時之內進展至死亡。

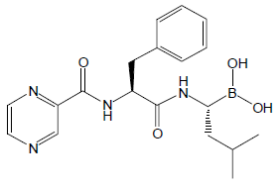
10 產品說明

VELCADE® (Bortezomib) 注射劑是種抗癌藥物僅供靜脈注射(I.V.)使用。每個單次劑量使用小瓶含有：

- 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）。

Bortezomib 是一種改良型雙胜肽硼酸(dipeptidyl boronic acid)。於配製後，本品以內含甘露醇酯(mannitol ester)及其平衡態時的水解產物單體硼酸(monomeric borioc acid) 之甘露

醇硼酸(mannitol boronic ester)酯形態提供。此藥物以其環酐型態之烷基環硼氧烷三聚體(trimeric boroxine)存在。
單體硼酸之 Bortezomib 的化學名是[(1R)-3-methyl-1-[[(2S)-1657 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。其化學成份式為 $C_{19}H_{25}BN_4O_4$。 在 pH 範圍為 2 至 6.5 時，單體硼酸之 Bortezomib 的溶解度於水中為 3.3 至 3.8 mg/mL。

11 臨床藥理學

11.1 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，影響細胞內的多重訊息傳遞。此種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 對各種類型的癌症細胞具細胞毒性。Bortezomib 在體內（*in vivo*）非臨床腫瘤模型實驗中會延遲腫瘤生長，包括多發性骨髓癌。

11.2 藥效學

每週二次施打 1 mg/ m^2 及 1.3 mg/ m^2 劑量的 bortezomib 之後（每種劑量濃度之 n=12），觀察給藥之後 5 分鐘的全血時 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 劑量用法之最大抑制作用範圍分別為 70% 至 84% 以及 73% 至 83%。

11.3 藥物動力學

於 24 位多發性骨髓瘤病患靜脈注射 1 mg/m^2 及 1.3 mg/m^2 的劑量後(每種劑量濃度之 n=12)，第一劑（Day 1）給藥後之 bortezomib 平均最高血漿濃度（C_{max}）分別為 57 ng/mL 及 112 ng/mL。在隨後每週二次的給藥，觀察到之平均最高血漿濃度範圍對 1 mg/m^2 的劑量為 67 至 106 ng/mL 而對 1.3 mg/m^2 的劑量則為 89 至 120 ng/mL。多次劑量給藥後所得之 bortezomib 平均排除半衰期範圍對 1 mg/m^2 的劑量為 40 至 193 小時，而對 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)對 1 mg/m^2 及 1.3 mg/m^2 的劑量分別為 102 L/h 及 112 L/h，其範圍在隨後的給藥中，對 1 mg/m^2 及 1.3 mg/m^2 的劑量分別為自 15 至 32 L/h。

分佈：

於多發性骨髓瘤病患投予單一劑量或重複劑量之 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。這顯示 Bortezomib 能廣泛地分佈至周邊組織。Bortezomib 濃度介於 100-1000 ng/mL 時，與人類血漿蛋白質的結合率平均為 83%。

代謝：
在人類肝臟微粒體及人類 cDNA 表現的細胞色素 P450 同功異構酶之體外（*in vitro*）試驗顯示 bortezomib 主要是經由細胞色素 P450 酵素 3A4、2C19 及 1A2 進行氧化性代謝。Bortezomib 經由 CYP 2D6 和 2C9 酵素代謝是少量的。主要的代謝途徑為去硼化作用（deboronation）以形成兩種去硼化代謝物，隨後即進行水解作用變成數種代謝物。去硼化的 bortezomib 代謝物為不具活性的 26S 蛋白酶體抑制劑。彙整 8 位病患於給藥 10 分鐘及 30 分鐘後的血漿數據顯示代謝物的血漿濃度比原型藥還低。

排除：
人類的 bortezomib 排除途徑尚未被確認。

年齡：
於 39 位多發性骨髓瘤病患，其第 1 療程（Cycle 1）之第一劑（Day 1）以 1 mg/m^2 及 1.3 mg/m^2 的劑量靜脈注射給藥後之數據分析顯示在較年輕的病患其劑量標準化之 AUC 及 C_{max} 兩者皆有較少的趨勢。病患年齡 < 65 歲(n=26) 者的平均劑量標準化 AUC 及 C_{max} 比 ≥ 65 歲者(n=13)大約低了 25%。

性別：
第 1 療程（Cycle 1）之第一劑（Day 1）以 1 mg/m^2 及 1.3 mg/m^2 的劑量給藥後，男性（n=22）及女性（n=17）病患之平均劑量標準化（dose-normalized）AUC 及 C_{max} 值相似。

種族：
由於大多數的病患為白種人，因此無法評估當曝露於 bortezomib 時種族因素的效用。

肝功能損傷：
於 51 位癌症病患用 Bortezomib 以 0.5 至 1.3 mg/ m^2 的劑量評估肝功能損傷（肝功能損傷的定義請詳見「**表 4**」）對 Bortezomib 藥物動力學之影響。與肝功能正常的病患相較，輕微肝功能損傷並未改變 Bortezomib 的劑量標準化 AUC。然而，中度或嚴重肝功能損傷病患大約增加 60% 的劑量標準化之平均 AUC 值。建議中度或嚴重肝功能損傷病患的起始劑量應較低，且應密切監測這些病患的狀況。**【請詳見*（2.5）用法用量、（5.11）警語及注意事項 及（8.7）特殊族群之使用*】**

腎功能損傷：
一項針對不同程度腎臟損傷之病患進行的藥物動力學研究，依據不同的 creatinine clearance 值（CrCL）分成：正常（CrCL ≥60 mL/min/1.73m^2，N=12），輕微（CrCL =40-59 mL/min/1.73m^2，N=10），中度（CrCL =20-39 mL/min/1.73m^2，N=9）以及嚴重（CrCL <20 mL/min/1.73m^2，N=3）。在這項研究中也另有一組於血液透析之後接受治療的血液透析病患（N=8）參加。病患每週兩次接受 Bortezomib 靜脈注射（I.V.）投與 0.7-1.3 mg/m^2 的劑量。Bortezomib 的曝藥量（劑量標準化 AUC 及 C_{max}）在所有組別中皆相似。**【請詳見*（8.6）特殊族群之使用*】**

兒科：
無兒科病患之藥物動力學資料。

Ketoconazole 之影響：
從 12 位病患的資料中顯示併用 Ketoconazole（強效 CYP3A 抑制劑）時，Bortezomib 的平均 AUC 會增加 35%。**【請詳見*（7.1）藥物交互作用*】**

Melphalan-Prednisone 之影響：
從 21 位病患的資料中顯示 VELCADE 併用 Melphalan-Prednisone 時，Bortezomib 的平均 AUC 會增加 17%。而這樣增加的情形似乎無臨床上的關連性。**【請詳見*（7.2）藥物交互作用*】**

Omeprazole 之影響：
從 17 位病患的資料中顯示併用 Omeprazole（強效 CYP2C19 抑制劑）時，對 Bortezomib 的藥物動力學並無顯著的影響。**【請詳見*（7.3）藥物交互作用*】**

細胞色素 P450：
Bortezomib 是一種人類肝臟微粒體之細胞色素 P450 酵素 1A2、2C9、2D6 及 3A4 的弱效抑制劑，其 IC_{50} 值 >30μM（>11.5μg/mL）。Bortezomib 可能抑制 2C19 活性（IC_{50} = 18 μM，6.9 μg/mL）而且增加對於此酵素的曝藥量。在初代培養的人類肝細胞，Bortezomib 並不誘發細胞色素 P450 酵素 3A4 及 1A2 的活性。**【請詳見*（7.4）藥物交互作用*】**

12 非臨床毒理學

12.1 致癌性、致突變性及生育力受損性

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 具可誘導染色體斷裂活性（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作用，且試驗的退化效應發生於 1.2 mg/m^2。不管是對男性或女性的生育力，VELCADE 可能有潛在的作用。

12.2 動物毒理學

心血管毒性：
於猴子的研究顯示投藥大約臨床建議劑量兩倍會導致心跳增加，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 會誘發心功能參數成劑量比例改變。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、用法與建議病患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。此外也發生腦部、眼睛及心臟的多病灶出血及壞死。

13 臨床試驗

13.1 多發性骨髓瘤

病患先前未接受過治療之多發性骨髓瘤隨機分配、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中，收納 682 位先前未曾治療的多發性骨髓瘤病患，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時間（time to progression；TTP）。治療期間最多為九個療程（大約為 54 週），若有病程進展（disease progression）或是不能接受的毒性發生時則需提早終止試驗。分配至 VELCADE 試驗組的病患建議採用抗病毒之預防性用藥。

試驗中病患的年齡中位數為 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）。

病患之 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 /μ L (33,000;587,000)。

臨床試驗療效之結果列於【表 9】。在一項預指定（pre-specified）之期中分析中（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 這組的病患皆提供外加的 VELCADE 治療。在稍後一項預指定（pre-specified）之整體存活率期分析中（後續追蹤期之中位數為 36.7 個月）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。

表 9：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)
Median [a] (月)	20.7		15.0
(95% 信賴區間)	(17.6, 24.7)		(14.1, 17.9)
風險比(Hazard ratio) [b]		0.54	
(95% 信賴區間)		(0.42, 0.70)	
P 值 [c]		0.000002	
無疾病惡化存活期（Progression-free Survival）			
案件數 n(%)	135(39)		190(56)
Median [a] (月)	18.3		14.0
(95% 信賴區間)	(16.6, 21.7)		(11.1, 15.0)
風險比(Hazard ratio) [b]		0.61	
(95% 信賴區間)		(0.49, 0.76)	
P 值 [c]		0.00001	
反應率（Response Rate）			
CR[d] n(%)	102 (30)		12 (4)
PR[d] n(%)	136 (40)		103 (30)
nCR n(%)	5 (1)		0
CR+PR[d] n(%)	238 (69)		115 (34)
P 值 [e]		$<10^{-10}$	
總體存活時間（Overall Survival）			
案件數(死亡) n(%)	109 (32)		148 (44)
Median [a] (月)	未達到 (Not Reached)		43.1
(95% 信賴區間)	(46.2, NR)		(34.8, NR)
風險比 (Hazard ratio) [b]		0.65	
(95% 信賴區間)		(0.51, 0.84)	
P 值 [c]		0.00084	

備註：所有結果皆建立在以後續追蹤期之中位數為 16.3 個月為基礎所進行的分析，除非是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。

[a] K-M 估計法檢定（Kaplan-Meier estimate）

[b] 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（beta2-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。

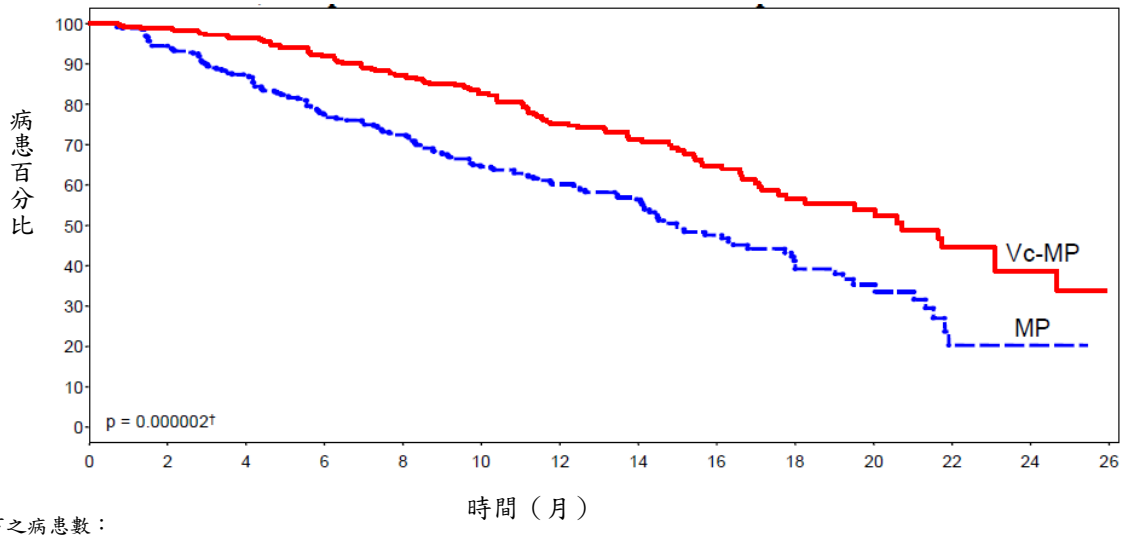
[c] p 值是依照 stratified log-rank test 針對分層係數（beta2-microglobulin、白蛋白及區域）作調校後所得。

[d] 歐洲血液骨髓移植標準（EBMT criteria）

[e] 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。

於 VELCADE、Melphalan 及 Prednisone 治療組中較長之到達疾病惡化時間（TTP）具有統計上的意義（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 對應 Melphalan 及 Prednisone）



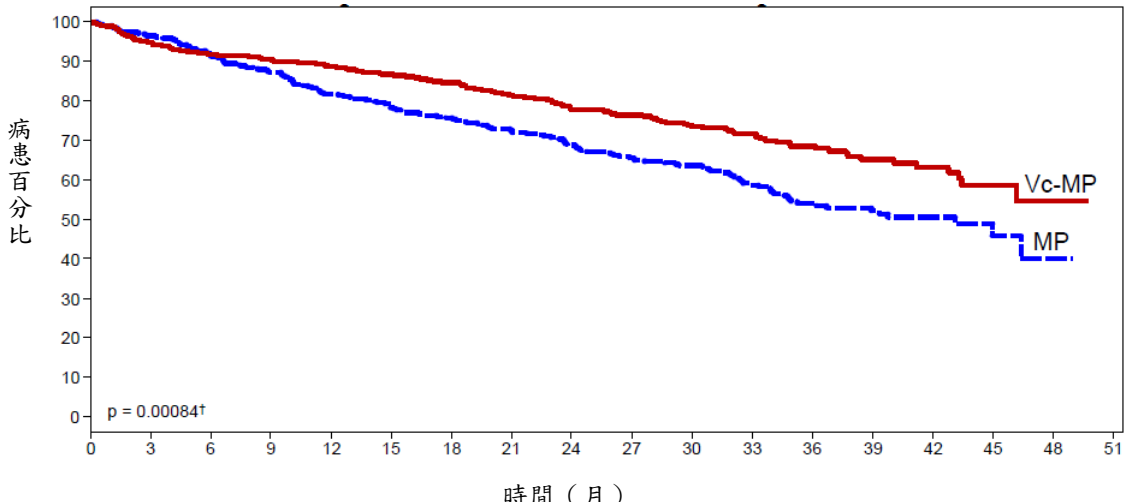
風險下之病患數：

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患數
† 依照 log-rank test 所得之 p 值

於 VELCADE、Melphalan 及 Prednisone 治療組中較長之總體存活時間具有統計上的意義（請詳見【圖 2】）。（後續追蹤期之中位數為 36.7 個月）

圖 2:總體存活時間(VELCADE、Melphalan 及 Prednisone 對 Melphalan 及 Prednisone)



風險下之病患數：

Vc-MP (n*)	344	315	300	295	288	280	270	260	246	241	221	173	124	84	54	23	1
MP (n*)	338	320	301	284	262	249	240	230	216	203	185	143	103	68	41	15	3

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

***<u>復發的多發性骨髓瘤之隨機分配臨床試驗</u>*：**

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患，檢測使用 VELCADE 相較於使用高劑量 Dexamethasone 是否可以改善到達疾病惡化時間（time to progression；TTP）。需排除對於先前之高劑量 Dexamethasone 屬於治療無效的病患，這些病患在試驗基期時為第 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 位有反應之可評估病患。

分層係數是依照病患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（於停止最為接近治療的期間或 6 個月內之疾病惡化 vs 接受最為接近治療後 6 個月以上之復發）以及 β2-microglobulin 濃度(≤2.5 mg/L vs >2.5 mg/L)。

試驗基期之病患及疾病特徵摘錄於【表 10】。

表 10：復發的多發性骨髓瘤試驗於試驗基期之病患及疾病特徵摘要

	VELCADE 組 N=333	**Dexamethasone 組 N=336**
病患特徵		
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 治療組之病患接受 VELCADE 八次之 3 週療程（3-week treatment cycle）接續三次之 5 週療程。對於達到 CR 的病患會在第一次達到 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/m^2/dose 的劑量用靜脈灌注（IV bolus）每週兩次為期 2 週於 2 週內的第 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/m^2/dose 的劑量用靜脈灌注（IV bolus）每週一次為期 4 週於 4 週內的第 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 25 天）。**【請詳見*（2.1）用法用量*】**

Dexamethasone 治療組之病患接受四次之 5 週療程（5-week treatment cycle）接續五次之 4 週療程。在每次的 5 週療程內，Dexamethasone 以 40 mg/day 的口服劑量每日一次於 5 週內的第 1 天至第 4 天、第 9 天至第 12 天及第 17 天至第 20 天服藥，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 的口服劑量每日一次於 4 週內的第 1 天至第 4 天服藥，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 治療仍屬病程進展中（progressive disease）的病患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）期中分析之後，即終止 Dexamethasone 治療組而且所有隨機分配至 Dexamethasone 治療的病患不論其疾病狀態為何皆提供 VELCADE。

在 VELCADE 治療組，34% 的病患於所有八次的 3 週療程中接受了至少一個劑量的 VELCADE 治療，且 13% 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 劑量的平均值為 22，範圍自 1 至 44。　在 Dexamethasone 治療組，40% 的病患於所有四次的 5 週療程中接受了至少一個劑量的治療，且 6% 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 11】。　治療有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[1]。達到完全反應（Complete response；CR）須要骨髓中血漿細胞<5%、M-蛋白(M-protein)減少 100% 以及免疫固定法檢測 (immunofixation test；IF^-)呈陰性。達到部份反應（Partial response；PR）為至少需要兩次以上的評估，每一次間隔至少六週以上，同時病患有穩定的骨骼疾病及正常鈣質，以及血清骨髓瘤蛋白減少 ≥50% 和尿液骨髓瘤蛋白質減少≥90%。　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（IF^+）仍可偵測出 M-蛋白。

表11：復發的多發性骨髓瘤試驗之療效分析摘要

	全部之病患		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**
療效評估指標	**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 [a] (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 [b] (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 [c]	<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 [b] (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 [c,d]	<0.05		<0.05		<0.05	
反應率						
族群 [e] n = 627	n=315	n=312	n=128	n=110	n=187	n=202
CR [f] n (%)	20 (6)	2 (<1)	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)
PR [f] n(%)	101 (32)	54 (17)	49 (38)	27 (25)	52 (28)	27 (13)
nCR [f,g] n(%)	21 (7)	3 (<1)	8 (6)	2 (2)	13 (7)	1 (<1)
CR + PR [f] n (%)	121 (38)	56 (18)	57 (45)	29 (26)	64 (34)	27 (13)
p-值 [h]	<0.0001		0.0035		<0.0001	

a K-M估計法檢定（Kaplan-Meier estimate）

b 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、Melphalan及Prednisone合併療法。

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

d 無法提供精確的p值。

e 有反應族群包括在試驗基期為可量測疾病(measurable disease)的病患且至少接受1個劑量的試驗用藥。

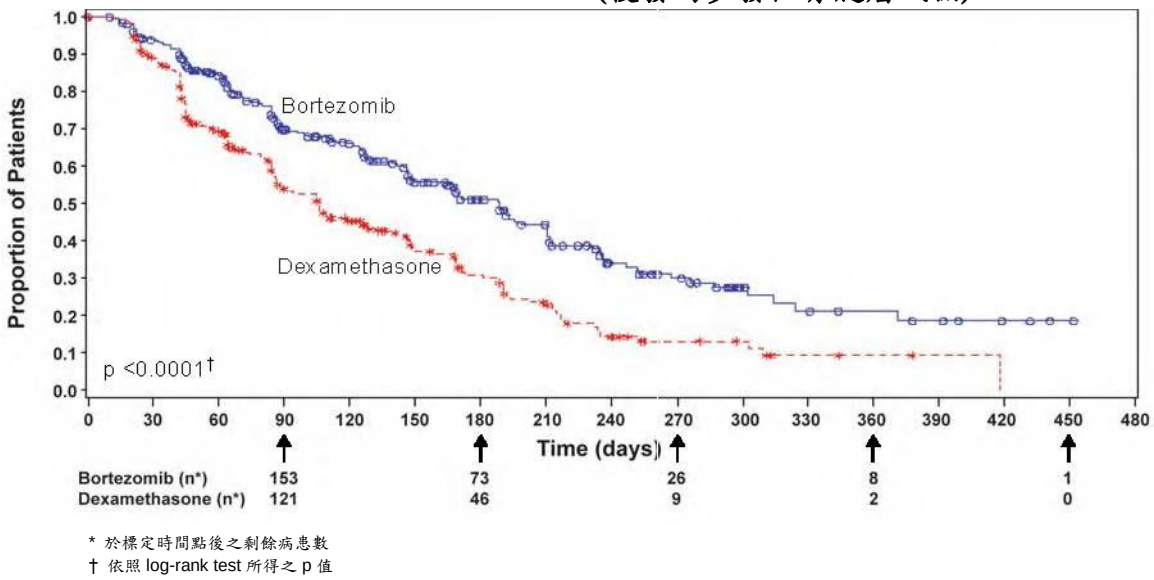
f 歐洲血液骨髓移植標準（EBMT criteria）；nCR是指符合所有完全反應(CR)的EBMT標準但免疫固定法檢測(IF)呈現陽性。在EBMT標準之下，nCR則歸類為部份反應(PR)。

g 在2個病患中，免疫固定法檢測(IF)為未知。

h 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。

於 VELCADE 治療組中較長之到達疾病惡化時間（TTP）具有統計上的意義（請詳見【圖 3】）。

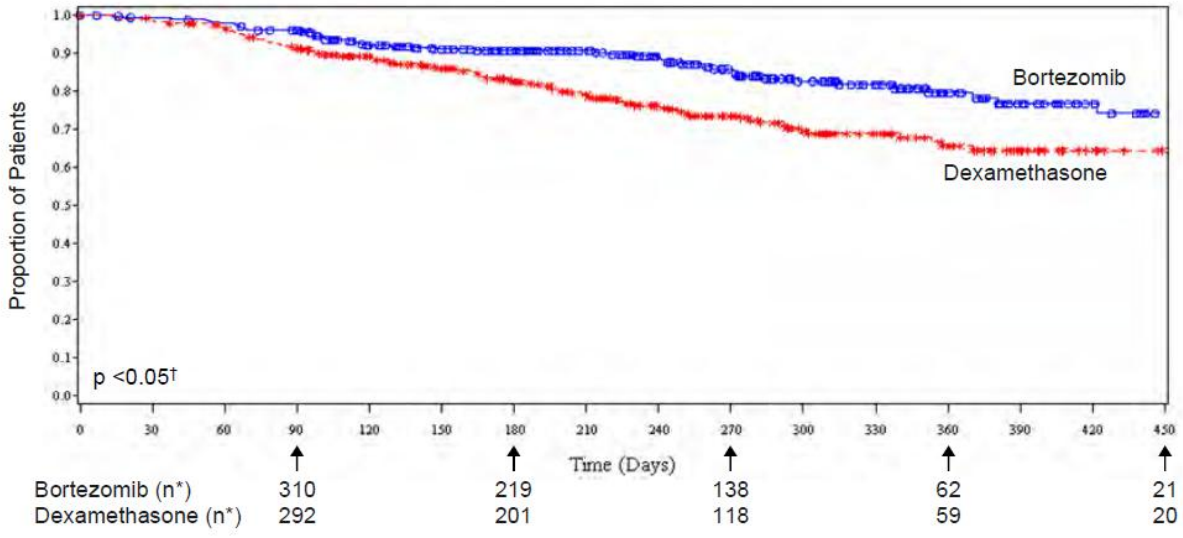
圖 3：到達疾病惡化時間（Time to Progression）
Bortezomib vs. Dexamethasone (復發的多發性骨髓瘤試驗)



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

對於 VELCADE 治療組中達到有治療反應（CR 或 PR）的 121 位病患其中位數期間為 8.0 個月（95% 信賴區間：6.9, 11.5 個月）相對於 Dexamethasone 治療組中達到有治療反應的 56 位病患則為 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。

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患，將接受 VELCADE 以 1 mg/m^2 或 1.3 mg/m^2 的劑量用靜脈灌注（IV bolus）每週兩次為期 2 週於 2 週內的第 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，且病患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。總體反應率(CR + PR)於 1 mg/m^2 的劑量時為 30% (8/27) 而 1.3 mg/m^2 的劑量時為 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 期臨床試驗中的病患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中的病患並接受額外 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%完成母體試驗的病患以相同或較高的劑量強度開始延伸試驗，而 89%的病患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）藥物不良反應*】**

13.2 被套細胞淋巴瘤（Mantle Cell Lymphoma）
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患參與此開放性、單一試驗組、多中心之臨床試驗以評估 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。病患之年齡中位數為 65 歲（42, 89），81%為男性，且 92%為高加索人種。對總數而言，75%具有一個或更多的淋巴結以外位置之疾病（extra-nodal sites of disease），而 77%為癌症第四期。 91%病患的先前治療包括了下列所有療法：蒽環類藥物(anthracyclines)或 Mitoxantrone、Cyclophosphamide 及 Rituximab。總共 37%的病患對先前最近一次的治療無效。VELCADE 以 1.3 mg/m^2/dose 的劑量用靜脈灌注（IV bolus）注射每週兩次為期 2 週於 2 週內的第 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），使得最大為 17 次的治療療程。對於達到 CR 或 CRu 的病患會在第一次達到 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*（2.4）用法用量*】**

對 VELCADE 的反應列於【表 12】。對 VELCADE 的反應率是根據 International Workshop Response Criteria (IWRC)[2] 基於放射性電腦斷層掃描（CT scans）獨立檢查測定而來。對全部病患所給予療程數（number of cycles）的中位數為 4；對治療有反應病患的療程數中位數為 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 12：第二期被套細胞淋巴瘤試驗之疾病反應結果

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)

14 參考資料

1. Bladé J, Samson D, Reece D, Apperley J, Bjorkstrand B, Gahrton G et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haematopoietic stem cell transplantation. Myeloma Subcommittee of the EBMT. European Group for Blood and Marrow Transplant. *British Journal of Haematology* 1998;102(5):1115-1123.
2. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *Journal of Clinical Oncology* 1999; 17 (4):1244.
3. Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Settings. NIOSH Alert 2004-165.
4. OSHA Technical Manual, TED 1-0.15A, Section VI: Chapter 2. Controlling Occupational Exposure to Hazardous Drugs. OSHA, 1999.http://www.osha.gov/dts/osta/otm/otm_vi/otm_vi_2.html.
5. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP guidelines on handling hazardous drugs. *Am J Health-Syst Pharm.* 2006;63:1172-1193.
6. Polovich, M., White, J. M., & Kelleher, L.O. (eds.) 2005. Chemotherapy and biotherapy guidelines and recommendations for practice (2nd. ed.) Pittsburgh, PA: Oncology Nursing Society.

15 藥品供應、儲存及處理

VELCADE®（bortezomib）注射劑是以紙盒個別包裝成 10 mL 小瓶內含 3.5 mg bortezomib 呈白色至灰白色之塊狀或粉狀供應。

NDC 63020-049-01
3.5 毫克小瓶裝(1.0mg/ml);100 支以下盒裝;包裝材質為玻璃小瓶裝

未開封小瓶或可儲藏於控管之室溫 25℃ (77˚F)下；容許誤差為 15-30 ℃（59-86 ˚F）【請詳見*美國藥典（USP）控管之室溫*】。置於原包裝內以避光。
VELCADE 的處理及丟棄應依據細胞毒性藥物準則，包括手套及其他防護性衣著之使用以避免肌膚接觸 [3-6]。

Caution: R_x only
U.S. Patents: 5,780,454; 6,083,903; 6,297,217 B1; 6,617,317 B1; 6,713, 446 B2; 6,958,319 B2

Distributed and Marketed by:
Millennium Pharmaceuticals, Inc.

40 Landsdowne Street
Cambridge, MA 02139

VELCADE, and MILLENNIUM are registered trademarks of Millennium Pharmaceuticals, Inc.
© 2009 Millennium Pharmaceuticals, Inc. All rights reserved. Printed in USA.
Issued December 2009
Rev 10

製 造 廠：Pierre Fabre Medicament Production
廠址: (1)Aquitaine Pharm International 1: Avenue du Bearn, F-64320 Idron, France
(2)Aquitaine Pharm International 2: 50 Chemin de Mazerolles, F-64320 Idron, France
包裝廠:Janssen Pharmaceutica N.V
廠　　址：Turnhoutseweg 30,B-2340,Beerse,Belgium
藥　　商 ： 嬌生股份有限公司
地　　址 ： 台北市敦化南路二段 319 號 8 樓
電　　話 ： 0800-211-688

改版: Nov, 2011
版號:1101