

"霖揚"硼替佐米凍晶注射劑 3.5 毫克

Bortezomib for Injection 3.5mg "GBC"

本藥限由醫師使用
衛部藥製字第 060853 號

【成份】
每 Vial 含 bortezomib 3.5mg
賦形劑：Mannitol、*tert*-butanol、water for injection、nitrogen。
劑型：凍晶注射劑

1 適應症

- a、本品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。
- b、被套細胞淋巴瘤 Mantle Cell Lymphoma (MCL) 病人。

2 用法用量

2.1 重要給藥指引

bortezomib 僅用於靜脈或皮下注射。bortezomib 不能以其他方式給藥。

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。

Bortezomib 的建議劑量為 1.3 mg/m²。bortezomib 可以 1 mg/mL 的濃度靜脈注射給藥，或以 2.5 mg/mL 的濃度皮下注射給藥【請詳見 (2.10) 靜脈及皮下注射之配製 (Reconstitution)】。

對先前 bortezomib 治療產生療效反應且在先前 bortezomib 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 bortezomib 治療，並以最後耐受劑量開始治療【請詳見用法用量 (2.6)】。

靜脈注射 bortezomib 時，應在 3-5 秒內以靜脈注射瞬間給予。

2.2 先前未接受過治療的多發性骨髓瘤病人之用量

在 bortezomib 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 1】所示)。在第一至第四療程中，每週給予 bortezomib 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給予 (分別在第 1、8、22 以及第 29 天)。連續的 bortezomib 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 bortezomib (第 1~4 療程)												
週數	1		2		3	4		5		6		
bortezomib (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)	第 1 天	第 2 天	第 3 天	第 4 天		休息期					休息期	
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 bortezomib (當與 Melphalan 以及 Prednisone 併用的第 5 至第 9 療程)

週數	1		2		3	4		5		6	
bortezomib (1.3 毫克/平方公尺)	第 1 天		第 4 天	第 8 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)	第 1 天	第 2 天	第 3 天	第 4 天		休息期				休息期	
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	

2.3 bortezomib 合併 Melphalan 及 Prednisone 之複方劑量調整指引

在開始 bortezomib 合併使用 Melphalan 及 Prednisone 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 $\geq 1.0 \times 10^9 / L$
- 非血液學毒性應回復至第一級或是試驗基期

表二：bortezomib 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 bortezomib 的當日 (第一天除外)，若血小板計數 $\leq 30 \times 10^9 / L$ 或是 ANC $\leq 0.75 \times 10^9 / L$ 時	應停用 bortezomib
若因為產生毒性而在連續幾個治療週期停用 bortezomib 時	應降低一個 bortezomib 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 bortezomib 治療。恢復至可使用時，應降低一個 bortezomib 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 bortezomib 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 (2.7) 周邊神經病變之劑量調整。

2.4 先前未曾接受治療之被套細胞淋巴瘤病人的劑量

如表 3 所示，應以靜脈注射的方式投予 bortezomib (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。bortezomib 應在 rituximab 之前給藥。bortezomib 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 12-21 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 bortezomib 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 bortezomib (六個 3 週療程) ^a												
週	1		2		3		4		5		6	
bortezomib (1.3 毫克/平方公尺)	第 1 天	--	--	第 4 天	--	--	第 8 天	第 11 天	休息期			
Rituximab (375 毫克/米 ²)	第 1 天	--	--									休息期
Cyclophosphamide (750 毫克/米 ²)	第 1 天	--	--									休息期
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

^a 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)

2.5 bortezomib 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 $100 \times 10^9 / L$ ，且絕對嗜中性白血球計數 (ANC) 應為至少 $1.5 \times 10^9 / L$
- 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【請詳見表五及警語及注意事項 (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 bortezomib。劑量調整方式請參見表四。

表四：合併使用 bortezomib、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 $25 \times 10^9/L$ (含)以上	暫時停用 bortezomib (不超過 2 週)，直到病人的 ANC 達到 $0.75 \times 10^9/L$ (含)以上，且血小板計數達到 $25 \times 10^9/L$ (含)以上。 <ul style="list-style-type: none"> 如果毒性反應在暫時停用 bortezomib 之後並未緩解，應停止使用 bortezomib。 如果毒性反應緩解，亦即病人的 ANC 達到 $0.75 \times 10^9/L$(含)以上，且血小板計數達到 $25 \times 10^9/L$(含)以上，應將 bortezomib 的劑量降低一個劑量層級(從 $1.3 \text{ mg}/\text{m}^2$ 降至 $1 \text{ mg}/\text{m}^2$，或從 $1 \text{ mg}/\text{m}^2$ 降至 $0.7 \text{ mg}/\text{m}^2$)。
第 3 級(含)以上的非血液學毒性	暫時停用 bortezomib 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 $1.3 \text{ mg}/\text{m}^2$ 降至 $1 \text{ mg}/\text{m}^2$ ，或從 $1 \text{ mg}/\text{m}^2$ 降至 $0.7 \text{ mg}/\text{m}^2$)的方式重新開始使用 bortezomib。如果發生與 bortezomib 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 bortezomib 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。

2.6 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

bortezomib ($1.3 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{dose}$) 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 12~21 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 bortezomib。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 bortezomib，接著再進行為期十三天的休息期(第 23 至 35 天)【請詳見(14)臨床試驗】。連續的 bortezomib 劑量至少須間隔 72 小時。

對先前 bortezomib 治療(單獨使用或合併用藥)產生療效反應且先前之 bortezomib 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 bortezomib。對重新治療的病人，應每週投予兩次 bortezomib (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 bortezomib 之間應間隔至少 72 小時。bortezomib 可單獨使用或與 dexamethasone 併用【請詳見臨床試驗(14.1)】。

除了會在下文說明的神經病變之外【請詳見警語及注意事項(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 bortezomib。一旦毒性症狀緩解之後，可以降低 25% 的劑量($1.3 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{dose}$ 降至 $1 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{dose}$ ； $1 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{dose}$ 降至 $0.7 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{dose}$)重新開始使用 bortezomib 治療。關於發生周邊神經病變時的劑量調整指引，請參見第 2.7 節。

2.7 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 bortezomib 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 bortezomib。

病人於 bortezomib 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 bortezomib 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 bortezomib 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 ^a	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 bortezomib 至 $1 \text{ mg}/\text{m}^2$
第 2 級但有疼痛或第 3 級(影響)	暫停 bortezomib 治療直到毒性

自我照顧性日常生活活動能力 (Self care ADL) ^{***}	緩解。當毒性緩解時，再開始給予。降低至 $0.7 \text{ mg}/\text{m}^2$ 每周一次的劑量。
第 4 級(危及生命；須緊急介入性治療)	停用 bortezomib

^a 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

2.8 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，bortezomib 應由調降至 $0.7 \text{ mg}/\text{m}^2$ 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 $1.0 \text{ mg}/\text{m}^2$ ；反之，則考慮調降劑量至 $0.5 \text{ mg}/\text{m}^2$ (請見下列【表六】說明)【請詳見(8.7)特殊族群之使用及(12.3)臨床藥理學】

表六：bortezomib 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	$\leq 1.0x$ 正常範圍上限	無
中度	$> 1.0x-1.5x$ 正常範圍上限	無
重度	$> 3x$ 正常範圍上限	在第一個療程時，調降 bortezomib 的劑量至 $0.7 \text{ mg}/\text{m}^2$ 。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 $1.0 \text{ mg}/\text{m}^2$ ；反之，則考慮調降劑量至 $0.5 \text{ mg}/\text{m}^2$

2.9 用法注意事項

每個單次劑量使用小瓶裝的 bortezomib 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(2.10)靜脈及皮下注射之配製 (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 英寸，並且不能注射於脆弱、受傷、紅斑或硬化的皮膚。

bortezomib 皮下注射後，若發生局部注射部位反應，應使用低濃度的 bortezomib 溶液(以 $1 \text{ mg}/\text{mL}$ 取代 $2.5 \text{ mg}/\text{mL}$)進行皮下注射【請詳見(2.10)靜脈及皮下注射之配製 (Reconstitution) 並依照指引配製為 $1 \text{ mg}/\text{mL}$ 】。此外，亦可考慮以靜脈注射方式給藥【請詳見用法用量(2.10)】。

bortezomib 是一種細胞毒性藥物，在使用上以及丟棄時，應遵守適當的特殊作業程序。【請詳見(16)藥品供應、儲存及處理】

2.10 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 ($2.5 \text{ mg}/\text{mL}$) 大於靜脈注射配製濃度 ($1 \text{ mg}/\text{mL}$)。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)用法注意事項】。

每個 3.5 mg Bortezomib 單次使用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	3.5 mg	3.5 mL	1 mg/mL
皮下注射	3.5 mg	1.4 mL	2.5 mg/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)：

$$\frac{\text{bortezomib 劑量 (mg/m}^2\text{)} \times \text{病人的體表面積 (m}^2\text{)}}{1 \text{ mg/mL}}$$

=應給予的 bortezomib 總體積 (mL)

$$\frac{\text{bortezomib 劑量 (mg/m}^2\text{)} \times \text{病人的體表面積 (m}^2\text{)}}{2.5 \text{ mg/mL}}$$

=應給予的 bortezomib 總體積 (mL)

每個 bortezomib 包裝內皆有表明給藥途徑的標籤。在 bortezomib 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，bortezomib 在包裝上所記載的有效期限內可被穩定地儲存。

bortezomib 並無添加抗菌防腐劑，配製過後的 bortezomib 溶液應在八小時內使用完畢，當依指示配製時，bortezomib 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。

3 劑型和劑量

注射使用：bortezomib 為單次劑量使用小瓶裝，每個單次劑量使用小瓶含有 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 (2.10) 用法用量】

4 禁忌症 (依文獻記載)

bortezomib 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) 藥物不良反應】。禁止將 bortezomib 以脊髓腔注射的方式給藥。將 bortezomib 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 (依文獻記載)

5.1 周邊神經病變

bortezomib 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 bortezomib 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 bortezomib 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。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 bortezomib 皮下注射。

若病人發生周邊神經病變或是惡化，則應調整 bortezomib 的劑量以及療程【請詳見 (2.7) 用法用量】。在 bortezomib 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。

5.2 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%，這些事件在整個治療過程皆有發現，當使用 bortezomib 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人時，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) 和 / 或擬交感神經劑 (sympathomimetics)。【請詳見 (6.1) 藥物不良反應】

5.3 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。應密切監控有危險因子或是有心臟疾病的病人。在 bortezomib 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 bortezomib 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 bortezomib 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。

5.4 肺部毒性

在接受 bortezomib 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 bortezomib 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人，在治療初期即死於 ARDS。

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

使用 bortezomib 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 bortezomib。目前對於先前罹患 PRES 的病人重新開始 bortezomib 治療的安全性尚未建立。

5.6 胃腸道毒性

使用 bortezomib 治療可能會引起噁心、腹瀉、便秘以及嘔吐【請詳見 (6.1) 藥物不良反應】。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 bortezomib。

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

bortezomib 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 bortezomib 治療期間應經常監測全血球計數 (CBC)。每次投予 bortezomib 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【請詳見表二、表四及 (2.6) 用法用量】。曾有在 bortezomib 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 bortezomib 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。bortezomib 組中的出血事件 (≥ 第三級) 發生率為 2%，dexamethasone 組則為 < 1%。

表八：在 bortezomib v.s. 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/ μ L 的病 人人數 (%)	血小板計數為 10,000-25,000/ μ L 的病人人數 (%)
$\geq 75,000/\mu\text{L}$	309	8 (3%)	36 (12%)
$\geq 50,000/\mu\text{L}$ - $< 75,000/\mu\text{L}$	14	2 (14%)	11 (79%)
$\geq 10,000/\mu\text{L}$ - $< 50,000/\mu\text{L}$	7	1 (14%)	5 (71%)

* 試驗基期之血小板計數需為 50,000/ μ L 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 bortezomib、rituximab、cyclophosphamide、doxorubicin 及 prednisone (VcR-CAP) 治療的研究中，血小板減少症 (\geq 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 (\geq 第 3 級) 的發生率為 1% (3 例)，R-CHOP 組則為 $< 1\%$ (1 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 (\geq 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 (\geq 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%

5.8 腫瘤溶解症候群 (Tumor Lysis Syndrome)

在 bortezomib 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。

5.9 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 bortezomib 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。

5.10 血栓性微血管病變

在接受 bortezomib 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 bortezomib 並進行評估。在 TTP/HUS 的診斷排除之後，可考慮重新開始使用 bortezomib。目前並不確知對先前曾發生 TTP/HUS 的病人重新開始使用 bortezomib 治療的安全性。

5.11 胚胎毒性

依據作用機轉及動物實驗發現，投予 bortezomib 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 (1.3 mg/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) 特殊族群之使用】

具有生育力的婦女當接受 bortezomib 治療時應避免懷孕。當接受 bortezomib 治療期間及直到接受治療後二個月，具有生育力的女性及男性必須採取避孕措施。若已懷孕或即將懷孕的病人接受 bortezomib 治療，病人應該要被告知胎兒的潛在風險。【請詳見 (8.1) 及 (8.3) 特殊族群之使用及 (13.1) 非臨床毒理學】

6 藥物不良反應 (依文獻記載)

下列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) 警語及注意事項】
- 低血壓【請詳見 (5.2) 警語及注意事項】
- 心臟毒性【請詳見 (5.3) 警語及注意事項】
- 肺部毒性【請詳見 (5.4) 警語及注意事項】
- 可逆性後大腦白質病變症候群【請詳見 (5.5) 警語及注意事項】
- 胃腸道毒性【請詳見 (5.6) 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 (5.7) 警語及注意事項】

- 腫瘤溶解症候群 (Tumor Lysis Syndrome) 【請詳見 (5.8) 警語及注意事項】
- 肝毒性【請詳見 (5.9) 警語及注意事項】

6.1 臨床試驗之安全性資料 (文獻參考記載)

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 bortezomib (1.3 mg/m²) 且合併使用 Melphalan (9 mg/m²) 和 Prednisone (60 mg/m²) 的安全性資料。bortezomib 合併使用 Melphalan/Prednisone 的安全性資料與已知的 bortezomib 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 \geq 第 4 級強度的不良事件 (於 bortezomib, Melphalan & Prednisone 治療組中發生率 $\geq 10\%$)

器官分類 名稱	bortezomib, Melphalan & Prednisone (N=340)			Melphalan & Prednisone (N=337)		
	總數 n(%)	3	≥ 4	總數 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 ^a	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 (HerpesZoster)	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

^a 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 bortezomib (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，bortezomib 以每週兩次、1.3 mg/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。肌酐清除率可低至 20 ml/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 (14.1) 臨床試驗】

在 331 名接受 bortezomib 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 bortezomib 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%) bortezomib 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 bortezomib 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 bortezomib 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 bortezomib 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 bortezomib 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 bortezomib 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 bortezomib 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 bortezomib vs. Dexamethasone 的試驗中最常被通報之第 3 級和第 4 級不良事件 (於 bortezomib 治療組中發生率≥10%) (N=663)

	治療組					
	bortezomib (n=331)			Dexamethasone (n=332)		
	[n (%)]		[n (%)]		[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	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	172 (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 ^a	115 (35)	23 (7)	2 (<1)	14 (4)		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

^a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 bortezomib 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，這包括在之前的 bortezomib 試驗中以 bortezomib 治療的時間。【請詳見 (14.1) 臨床試驗】

皮下 vs. 靜脈注射 bortezomib 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 1.3 mg/m² 建議劑量進行的第 3 期研究評估 bortezomib 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 bortezomib 隨機、對照研究。下述的安全性數據和【表十一】為曝露於 bortezomib 皮下注射 (n=147) 或 bortezomib 靜脈注射 (n=74) 的資料【請詳見 (14.1) 臨床試驗】。

表十一：在皮下 vs. 靜脈注射 bortezomib 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%)

系統器官分類	皮下注射 (N=147)			靜脈注射 (N=74)		
	總數	毒性級數 · n (%)		總數	毒性級數 · n (%)	
偏好用語	n (%)	3	≥4	n (%)	3	≥4
血液及淋巴系統異常						
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)
白血球減少症	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
一般性異常及投藥部位反應						
虛弱	10 (7)	1 (1)	0	12 (16)	4 (5)	0
疲勞	11 (7)	3 (2)	0	11 (15)	3 (4)	0
發熱	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 ^a	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。

^a 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 bortezomib 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%)。

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 bortezomib (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%)

系統器官分類	VcR-CAP n=240			R-CHOP n=242		
	所有 等級	毒性 等級	毒性 等級	所有 等級	毒性 等級	毒性 等級
選用術語	n (%)	3n (%)	≥4n (%)	n (%)	3n (%)	≥4n (%)
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減少症	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 ^a	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
感染與寄生蟲感染						
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	16 (7)	1 (<1)	0	8 (3)	0	0

關鍵字：R-CHOP=rituximab、cyclophosphamide、doxorubicin、vincristine 及 prednisone；VcR-CAP=bortezomib、rituximab、cyclophosphamide、doxorubicin 及 prednisone。

^a 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 3 位病人，R-CHOP 組有 1 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 bortezomib 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 bortezomib 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，bortezomib 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 ≥ 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 bortezomib 靜脈給予時，有 5% 被通報發生局部皮膚刺激反應，但 bortezomib 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 1.3 mg/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)

不良事件	所有病人 (N=1163)		多發性 骨髓瘤 (N=1008)		被套細胞 淋巴瘤 (N=155)	
	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 ^a	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)
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)

^a 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 87% 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，bortezomib 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 bortezomib 治療中斷的病人則佔 2%【請詳見 (5.7) 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 bortezomib 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 bortezomib vs dexamethasone 第 3 期復發的多發性骨髓瘤試驗中，在 62 位使用 bortezomib 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 bortezomib 給藥後，其改善一級或以上的中位數時間為 47 天。

低血壓

以 bortezomib 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 bortezomib 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、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 bortezomib 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 bortezomib 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 (3-4%)，帶狀疱疹 (herpes zoster) 的再活化在 bortezomib 治療組 (範圍為 6-11%) 的受試者更常發生。以 bortezomib 治療的受試者有 1-3% 可見到單純疱疹 (Herpes simplex)，而對照組則為 1-3%。於先前未治療的多發性骨髓瘤臨床試驗的 bortezomib、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 bortezomib 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 bortezomib 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 bortezomib 的 30 天內被認定和 bortezomib 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 bortezomib 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、痙攣性腸阻塞 (ileus paralytic)、大腸阻塞、痙攣性腸阻塞 (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

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

6.2 上市後用藥經驗

下述藥物不良反應為 bortezomib 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

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)

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))

7 藥物交互作用 (依文獻記載)

7.1 其他藥物對 bortezomib 的影響

CYP3A4 誘導劑：

與強效 CYP3A4 抑制劑併用會增加 Bortezomib 曝藥量【請詳見(12.3)臨床藥理學】。這可能會導致 bortezomib 的療效降低。應避免與強效 CYP3A4 誘導劑併用。

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)臨床藥理學】。這可能會升高發生 bortezomib 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 bortezomib 不會發生具臨床意義之交互作用的藥物：

將 bortezomib 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交互作用【請詳見(12.3)臨床藥理學】。

8 特殊族群之使用 (依文獻記載)

8.1 懷孕

風險摘要

從 bortezomib 作用機制【請詳見(12.1)臨床藥理學】及動物試驗發現，對孕婦投予 bortezomib 可能會導致胎兒傷害。目前並無臨床試驗對懷孕婦女使用 bortezomib 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(8.1)

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%。

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)) 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/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 0.05 mg/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亦顯示體重有顯著降低。

8.2 授乳

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 bortezomib 的嚴重不良反應仍未知，應該告知接受 bortezomib 治療期間及接受治療後兩個月內的哺乳婦女應中斷授乳。

8.3 女性及男性生育力

依據 bortezomib 作用機制及動物試驗發現，對孕婦投予 bortezomib 可能會導致胎兒傷害【請詳見(8.1)特殊族群之使用】。

懷孕測試

在投予 bortezomib 治療前，具有生育力的女性需確認是否懷孕。

避孕

告知具有生育力的病人，在投予 bortezomib 治療期間及治療結束後至少兩個月內應該使用有效的避孕措施。

不孕

依據 bortezomib 作用機制及動物試驗發現，bortezomib 可能對男性或女性生育力有潛在的影響【請詳見(13.1)非臨床毒理學】。

8.4 兒科使用

bortezomib 對復發性前趨 B 細胞急性淋巴性白血病(ALL)兒童病人的有效性尚未確定。bortezomib 併用加強之再誘導性治療(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，針對淋巴惡性腫瘤(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、doxorubicin 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 bortezomib 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 bortezomib 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 bortezomib 對完全緩解(Complete Remission)率有任何影響。

與使用不含 bortezomib 之基礎療法(backbone therapy)的歷史對照組相較，添加 bortezomib 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。

8.5 老年人使用

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 bortezomib 組；而 120 位 (佔 36%) 為 Dexamethasone 組。相較於 Dexamethasone，bortezomib 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 bortezomib 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) 之 bortezomib 之第 3 級和第 4 級不良事件發生率對於 ≤ 50 歲、51-64 歲及 ≥ 65 歲的病人分別為 64%、78% 及 75%。【請詳見 (6.1) 藥物不良反應及 (14.1) 臨床試驗】

未觀察到 bortezomib 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。

8.6 腎功能損傷之病人

bortezomib 的藥動參數並不會受腎臟損害程度影響。因此，腎功能不全的病人並不需要調整 bortezomib 的劑量。因為血液透析可能會減少 bortezomib 的血中濃度，應在血液透析程序完成之後再給藥。【請詳見 (12.3) 臨床藥理學】

8.7 肝功能損傷之病人

對輕度肝供能損傷 (總膽紅素 ≤ 1 × ULN 且 AST > ULN，或總膽紅素 > 1 至 1.5 × 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 × ULN 且 AST 為任意值) 及嚴重 (總膽紅素 > 3 × ULN 且 AST 為任意值) 肝功能損傷病人的 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 (2.8) 用法用量及 (12.3) 臨床藥理學】

8.8 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 bortezomib 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。

10 過量 (依文獻記載)

目前尚未有 bortezomib 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。

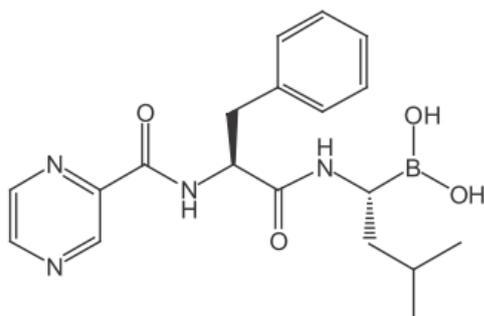
以猴子和狗所作的研究顯示，靜脈注射約 2 倍的 Bortezomib 臨床建議劑量 (mg/m²) 可能與心跳速度增加、收縮力降低、低血壓和死亡有關。狗的研究顯示，在致死劑量下，校正後之 QT 間期 (corrected QT interval) 會輕微的增加。猴子的研究顯示，3.0 mg/m² 及更高的劑量下 (大約兩倍的臨床建議劑量)，於給藥 1 小時後會導致低血壓，並在給藥後 12 到 14 小時之內進展至死亡。

11 產品說明

bortezomib 注射劑是一種抗癌藥物

Bortezomib 是一種改良型雙肽基硼酸 (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 C₁₉H₂₅BN₄O₄。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。

bortezomib 可供靜脈注射及皮下注射使用。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)。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。

12 臨床藥理學 (依文獻記載)

12.1 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。

12.2 藥效學

每週二次施打 1 mg/m² 及 1.3 mg/m² 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/m² 及 1.3 mg/m² 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/m² 及 1.3 mg/m² 劑量之最大抑制作用範圍分別為 70% 至 84% 以及 73% 至 83%。

12.3 藥物動力學

靜脈注射 1 mg/m² 及 1.3 mg/m² 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。在隨後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/m² 的劑量為 67 至 106 ng/mL，而在 1.3 mg/m² 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/m² 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 (0.8-1.23)。重複投藥時，皮下注射後的 C_{max} 值 (20.4 ng/mL) 比靜脈注射後 (223 ng/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/m² 或 1.3 mg/m² 的劑量後，bortezomib 平均分佈體積範圍大約為 498 至 1884 L/m²。Bortezomib 的濃度介於 100-1000 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/m² 的劑量為 40 至 193 小時，而在 1.3 mg/m² 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/m² 及 1.3 mg/m² 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/m² 及 1.3 mg/m² 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 Bortezomib 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。

肝功能損傷的病人

投予 Bortezomib 0.5 至 1.3 mg/m² 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損傷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

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。

13 非臨床毒理學 (依文獻記載)

13.1 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/m² (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/m²。

13.2 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)、心悸過慢以及給藥後 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。

14 臨床試驗 (依文獻記載)

14.1 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中，收納 682 位先前未曾治療的多發性骨髓瘤病人，檢測 melphalan (9 mg/m²) 和 prednisone (60 mg/m²) 合併使用 bortezomib (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 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 bortezomib 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)，bortezomib、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 bortezomib 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 bortezomib 為基礎的治療用法為何，bortezomib、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，bortezomib、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	bortezomib, 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
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)
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。

^a K-M 估計法檢定 (Kaplan-Meier estimate)

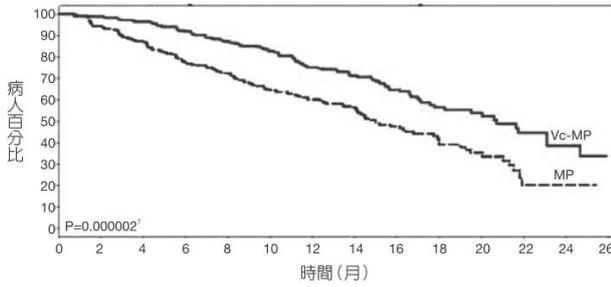
^b 風險比估算值 (Hazard ratio estimate) 是依照卡氏成比例風險模式 (Cox proportional-hazard model) 針對分層係數 (beta 2 - microglobulin、白蛋白及區域) 作調校後所得。風險比小於 1 表示有利於 bortezomib、Melphalan 及 Prednisone 合併療法。

^c 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。

^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。bortezomib、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 (bortezomib、Melphalan 及 Prednisone v.s Melphalan 及 Prednisone)



風險下之病人數：

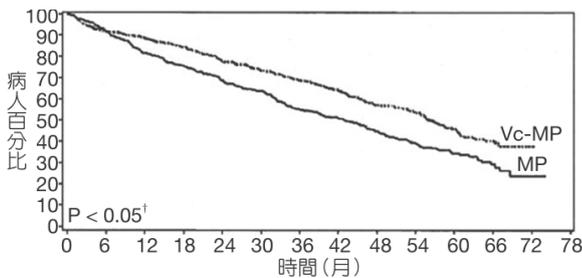
Vc-MP (n*) 344 309 280 258 240 200 159 114 81 53 35 20 13
MP (n*) 338 298 264 218 200 160 128 90 61 41 20 6 3

* 於標定時間點後之剩餘病人數

† 依照 log-rank test 所得之 p 值

bortezomib、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 (bortezomib、Melphalan 及 Prednisone v.s Melphalan 及 Prednisone)



風險下之病人數：

Vc-MP (n*) 344 300 288 270 246 232 216 199 176 158 78 34 10
MP (n*) 338 301 262 240 216 196 168 153 133 112 61 24 3 0

* 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 (bortezomib 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 bortezomib 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	bortezomib 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 (%) :	60% / 3% / 12%	59% / 24% / 13%
IgG / IgA / Light chain		
β2-microglobulin 之中位數 (mg/L)	3.7	3.6
Albumin 之中位數 (g/L)	39	39
肌酸酐清除率 ≤ 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%
先前任何之蔥環類藥物 (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%

bortezomib 治療組之病人接受八次 bortezomib 之 3 週療程 (3-week treatment cycle)，並接續三次 bortezomib 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，bortezomib 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，bortezomib 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 (2.2) 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 bortezomib。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 bortezomib。

在 bortezomib 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 bortezomib 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，bortezomib 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

酪疾病及正常的鈣質)。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+)。

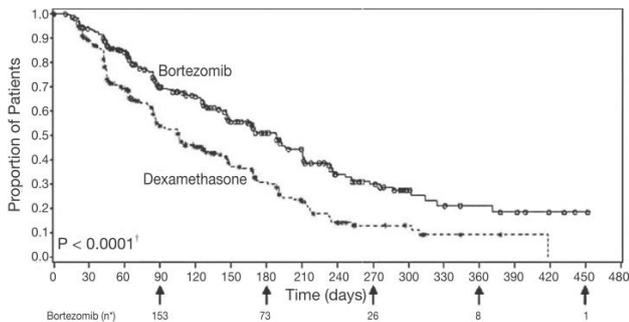
表十六：復發的多發性骨髓瘤試驗之療效分析摘要

療效評估指標	全部之病人		先前一線治療 (1 Prior Line of Therapy)		> 1 之前一線治療 (> 1 Prior Line of Therapy)	
	bortezomib n=333	Dex n=336	bortezomib n=132	Dex n=119	bortezomib n=200	Dex 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)	62 個月 (49,69)	3.5 個月 (29,42)	7.0 個月 (62,88)	5.6 個月 (34,63)	4.9 個月 (42,63)	2.9 個月 (28,35)
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 ^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 bortezomib 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。
- ^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 個病人中，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。

bortezomib 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】)。

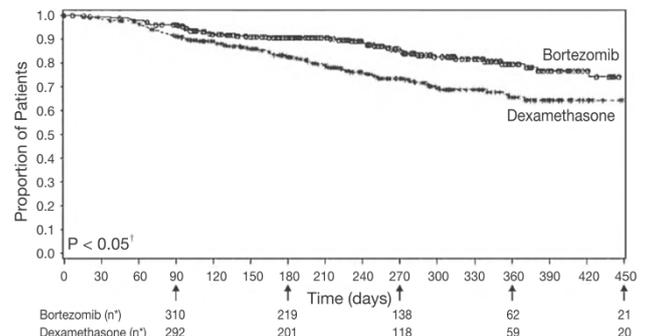
圖 3：到達疾病惡化時間 (Time to Progression) Bortezomib vs. Dexamethasone (復發的多發性骨髓瘤試驗)



- * 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，bortezomib 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

bortezomib 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 $\beta 2$ -microglobulin 濃度為何，bortezomib 治療組的反應率明顯較高。

皮下 vs. 靜脈注射 bortezomib 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 期非劣等性研究比較皮下和靜脈注射 bortezomib 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 1.3 mg/m² 的 8 個 bortezomib 治療週期。對 4 個 bortezomib 單獨治療週期未有理想反應的病人 (未達完全反應 (CR))，在 bortezomib 治療時與之後將再接受每日口服 20 mg 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 \geq 第 2 級周邊神經病變或神經病變疼痛，或血小板數值 < 50,000/ μ L 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 $\beta 2$ -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 38-88 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%，肌酐清除率在皮下注射組為 67.5 mL/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 bortezomib 單一下皮下注射在 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 bortezomib 的復發多發性骨髓瘤研究之有效性分析摘要

	皮下注射 n=148	靜脈注射 n=74
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
一年總存活率 (%) ^a	72.6	76.7

^a 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 bortezomib 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 bortezomib 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，會在一項延伸試驗中接受超出八次療程以外的 bortezomib 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 bortezomib 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 bortezomib 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】

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中，曾評估再度使用 bortezomib 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 bortezomib 之治療 (先前曾使用之治療藥物處方的中位數為 2 線 [範圍: 1-7 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 bortezomib 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。病人在先前之 bortezomib 治療完成至少 6 個月後，重新開始以 bortezomib 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 bortezomib 的第一個療程中合併投予 dexamethasone，另有 11 位病人在再度使用 bortezomib 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。

14.2 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成套細胞淋巴瘤 (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，藉以評估 ortezomib 注射劑合併 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 bortezomib (1.3 mg/m²) (第 12-21 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 個月的試驗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)。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【請詳見表十八及圖 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	VcR-CAP	R-CHOP
n : 意圖治療病人	n=243	n=244
無惡化存活期 (依具獨立放射檢查評估的結果)		
事件數 (%)	133 (55)	165 (68)
中位數 ^a (月) (95% CI)	25 (20, 32)	14 (12, 17)
風險比 ^b (95% CI)	0.63 (0.50, 0.79)	
p 值 ^c	< 0.001	
完全療效反應率 (CR) ^d		
n (%)	108 (44)	82 (34)
(95% CI)	(38, 51)	(28, 40)
整體療效反應率 (CR + CRu + PR) ^e		
n (%)	214 (88)	208 (85)
(95% CI)	(83, 92)	(80, 89)

^a 依據 Kaplan-Meier 乘積極限估算法。

^b 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。

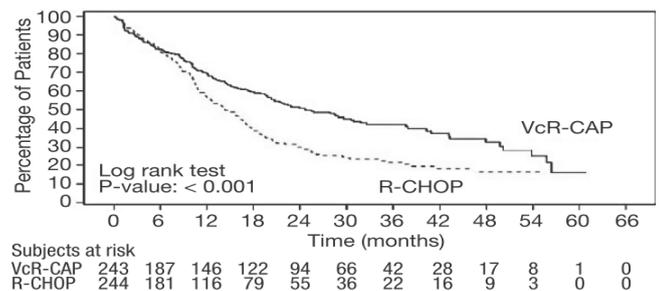
^c 依據以 IPI 風險及疾病分期進行分層的對數等級檢定法。

^d 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。

^e 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。

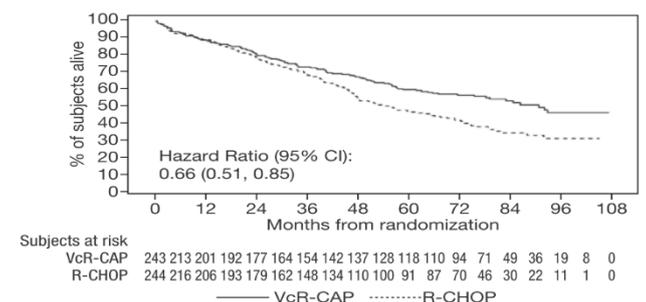
CI=信賴區間；IPI=國際預後指數；LDH=乳酸去氫酶

圖 5：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=bortezomib、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=Bortezomib、rituximab、cyclophosphamide、doxorubicin 加 prednisone。

先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、多中心之臨床試驗以評估 bortezomib 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。bortezomib 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 (2.6, 2.7) 用法用量】。

對 bortezomib 的反應列於【表十九】。對 bortezomib 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)

15 參考資料(依文獻記載)

“OSHA Hazardous Drugs” (refer to antineoplastic weblinks including OSHA Technical Manual). OSHA
<http://www.osha.gov/SLTC/hazardousdrugs/index.html>

16 藥品供應、儲存及處理

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

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

未開封小瓶應貯存於 30°C 以下。置於原包裝內以避光。

處理及丟棄應依據細胞毒性藥物準則，包括使用手套及其他防護性衣著以避免肌膚接觸。

17 賦形劑明細

Mannitol、Nitrogen、*tert-butanol*、water for injection

18 病患諮詢須知

在開始使用 bortezomib 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【請詳見警語及注意事項(5.3)】。

肺部毒性

應囑咐病人，如果出現 ARDS、肺高血壓、肺部發炎(pneumonitis)及肺炎(pneumonia)的症狀，應立即向他們的健康照護人員通報【請詳見警語及注意事項(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，如果出現胃腸道毒性的症狀，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

bortezomib 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 bortezomib 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。應囑咐女性性伴侶具生育能力的男性病人，在使用 bortezomib 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【請詳見警語及注意事項(5.11)】。

授乳

應囑咐病人，在接受 bortezomib 治療期間及使用最後一劑後的兩個月內應避免餵哺母乳【請詳見特殊族群之使用(8.2)】。

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感染進行預防性抗病毒治療【請詳見臨床試驗之安全性資料(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。

製造廠&藥商：霖揚生技製藥股份有限公司

廠址：苗栗縣竹南鎮科研路 50-3 號 4 樓、50-5 號 4 樓、50-8 號 3 樓&4 樓 &5 樓、50-9 號 5 樓