

الوکید®
بورتزومیب

پودر برای تهیه محلول جهت تزریق

پیش از شروع مصرف این دارو محتوای دفترچه
راهنما را به دقت مطالعه کنید.

پیش از شروع مصرف الوکید® محتوای دفترچه راهنما را به دقت مطالعه کنید. این دفترچه راهنما دربرگیرنده پاسخ شایع‌ترین سوالات در مورد داروی الوکید® است. در صورتی که پاسخ تمامی سوالات شما در این دفترچه راهنما نیامده است، می‌توانید با پزشک یا داروساز خود تماس بگیرید. این دارو برای بیماری فعلی شما تجویز شده است؛ لذا از مصرف آن در موارد مشابه یا توصیه آن به دیگران خودداری نمایید. اطلاعات این دفترچه راهنما در تاریخی که در آخرین صفحه آمده است، به روز رسانی شده و ممکن است در برگیرنده آخرین اطلاعات علمی در مورد داروی شما نباشد. برای اطلاع از آخرین داده‌های علمی در مورد داروی خود با پزشک یا داروساز مشورت کنید. همچنین برای دسترسی به آخرین ویرایش این بروشور می‌توانید به وبسایت شرکت داروسازی نانوآلوند به آدرس www.nanoalvand.com، بخش آموزش به بیمار مراجعه فرمایید.



الوکید® چیست و حاوی چه ترکیباتی است؟

نام اختصاصی داروی شما الوکید® و نام ژنریک آن بورتزومیب است. الوکید® با ایجاد اختلال در رشد سلول‌های سرطانی، از گسترش آنها در بدن جلوگیری می‌کند.

این دارو به شکل پودر لیوفیلیزه بوده و به صورت بسته بندی‌های تک عددی در دوزهای ۱ و ۳/۵ میلی‌گرم پودر در هر ویال موجود است.

مواد جانبی: در ساخت این فرآورده از مانیتول استفاده شده است.



الوکید® در چه مواردی تجویز می‌شود؟

الوکید® به همراه داروهای دیگر در درمان مولتیپل میلوما و لنفوما مانته‌سل تجویز می‌شود.

الوکید® همچنین ممکن است در درمان برخی دیگر از بیماری‌ها که در این بروشور به آنها اشاره نشده است نیز تجویز شود.

ایمنی و اثربخشی مصرف الوکید® در کودکان ثابت شده نیست.



چه افرادی نباید الوکید® را دریافت کنند؟

الوکید® در افرادی که در گذشته سابقه واکنش حساسیتی جدی به بورتزومیب یا سایر مواد جانبی موجود در فرآورده (به عنوان مثال سابقه حساسیت به مانیتول و یا بورون) داشته‌اند، نباید تجویز شود.

همچنین، الوکید® نباید به صورت اینتراتکال (تزریق داخل نخاعی) تجویز گردد زیرا موارد مرگ با تزریق اینتراتکال آن دیده شده است.



قبل از دریافت داروی الوُکید® چه مواردی را حتما باید به پزشک خود اطلاع دهید؟

- اگر در گذشته سابقه واکنش حساسیتی جدی به بورتزومیب و یا سایر اجزای سازنده الوُکید® از جمله مانیتول و یا بورون داشته‌اید؛
- اگر سابقه‌ی حساسیت به دارو، مواد غذایی، رنگ و یا هر ماده دیگری دارید؛
- اگر باردار هستید و یا احتمال می‌دهید که باردار باشید؛ مصرف این دارو می‌تواند موجب آسیب به جنین شود.
- اگر به نوزاد خود شیر می‌دهید و یا قصد این کار را دارید؛
- اگر دچار اختلالات نورولوژیک نظیر احساس سوزش، درد، گزگز و یا بی‌حسی انگشتان هستید؛
- اگر به بیماری‌های خونی یا انعقادی مبتلا هستید؛
- اگر به بیماری‌های ریوی مبتلا هستید و یا دچار اختلال در

نفس کشیدن هستید؛

- اگر به بیماری‌های قلبی و یا نارسایی احتقانی قلب مبتلا هستید؛
- اگر به بیماری‌های کبدی مبتلا هستید؛
- اگر به بیماری‌های کلیوی مبتلا هستید و یا در حال حاضر تحت دیالیز قرار دارید؛
- اگر به دیابت مبتلا هستید؛
- اگر به هرپس مبتلا هستید و یا سابقه‌ی انجام خال کوبی دارید؛
- اگر فشار خون شما بالاتر یا پایین‌تر از حد معمول است؛
- اگر میزان گلبول‌های سفید یا پلاکت‌های خون شما پایین است؛
- اگر در حال مصرف هر دارویی اعم از داروهای نسخه‌ای، داروهای بدون نسخه، مکمل‌های گیاهی یا ویتامین‌ها هستید.



ایمنی مصرف الوُکید® در دوران بارداری و شیردهی چگونه است؟

مطالعات کافی در زمینه ایمنی مصرف الوُکید® در دوران بارداری و شیردهی وجود ندارد.

در صورتی که باردار هستید، استفاده از داروی الوُکید® برای شما توصیه نمی‌شود. همچنین اگر در سنین باروری قرار دارید، توصیه می‌شود در زمان مصرف دارو و تا ۲ ماه بعد از درمان از روش مناسبی جهت پیشگیری از بارداری استفاده کنید. چنانچه علی‌رغم آنچه گفته شد باردار شدید، فوراً پزشک خود را آگاه کنید.

این دارو ممکن است بر باروری بیماران زن و مرد تحت درمان با الوُکید® اثرگذار باشد. لذا در این خصوص با پزشک معالج خود مشورت کنید.

داروی الوُکید® احتمالاً وارد شیر مادر می‌شود؛ لذا مصرف آن در طی شیردهی توصیه نمی‌شود.



آیا الوُکید® با سایر داروها تداخل دارد؟

در صورتی که اکنون در حال مصرف هر نوع دارویی اعم از داروهای نسخه‌ای، بدون نسخه، فرآورده‌های طبیعی یا گیاهی، و ویتامین‌ها هستید و یا حتی اخیراً دارویی مصرف کرده‌اید، با پزشک یا داروساز خود مشورت کنید. زیرا الوُکید® با برخی از داروها تداخل داشته و مصرف همزمان آن با این داروها می‌تواند موجب کاهش اثربخشی و یا تشدید عوارض جانبی شود. از جمله این‌ها می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

- از مصرف همزمان الوُکید® با چای سبز یا فرآورده‌های حاوی چای سبز، گیاه علف چای و مولتی ویتامین‌ها به ویژه ویتامین C خودداری کنید زیرا مصرف همزمان این

فرآورده‌ها موجب کاهش اثربخشی الوُکید® می‌شود.

- چنان‌چه اغلب اوقات آب یا میوه‌ی گریپ‌فروت میل می‌کنید، حتماً پزشک خود را در جریان بگذارید. مصرف همزمان این دو می‌تواند سبب افزایش سطح خونی بورتزومیب شود.
- چنان‌چه از داروهای کاهنده قند خون خوراکی همراه با بورتزومیب استفاده می‌کنید، لازم است که دوز داروی شما توسط پزشک تنظیم گردد و قند خون شما مرتباً کنترل شود.
- مصرف همزمان بورتزومیب با داروهای کاهنده فشار خون نیز می‌تواند سبب افزایش اثر داروی ضدفشارخون در شما گردد.




الوُکید® چگونه تجویز می‌شود؟

الوُکید® در بیمارستان یا مراکز درمانی ویژه توسط اعضای

کادر درمان برای شما تجویز می‌شود.

همچنین طبق صلاحدید پزشک معالج، ممکن است همزمان با الوُکید® داروهای دیگری نیز جهت پیشگیری از تهوع یا استفراغ دریافت نمایید.

الوُکید® می‌تواند موجب کاهش سلول‌های خونی شما - که در مبارزه با عفونت نقش مهمی دارند - شود. لذا نیاز است تا در فواصل منظم آزمایش خون انجام داده تا پزشک شما بر آن اساس، زمان‌های تزریق بعدی را تعیین کند.

نحوه آماده‌سازی محلول الوُکید® به چه صورت است؟ (ویژه اعضای کادر درمان) 

هر ویال دارو در دوز ۱ میلی‌گرم با ۱ میلی‌لیتر محلول سدیم کلراید ۰/۹ درصد و در دوز ۳/۵ میلی‌گرم با ۳/۵ میلی‌لیتر

فواصل تجویز و طول دوره درمان با الوُکید® چگونه است؟

دوز دارو و فواصل مصرف آن بسته به نتایج آزمایش‌ها، وضعیت عمومی و میزان پاسخ شما به درمان، ممکن است تغییر کند. فواصل تجویز دارو توسط پزشک تعیین می‌شود. دوز معمول الوُکید® 1.3 mg/m^2 است که معمولاً به صورت دو بار در هفته به مدت دو هفته همراه با یک دوره استراحت و در سیکل‌های شیمی درمانی متعدد همراه با داروهای دیگر تجویز می‌گردد.

طول دوره درمان و تعداد سیکل‌های درمانی با داروی الوُکید® نیز بسته به نوع بیماری، شرایط زمینه‌ای و میزان پاسخ به درمان متفاوت است.

در صورت بروز عوارض جانبی جدی در طی مدت دریافت دارو، ممکن است پزشک شما تصمیم بگیرد که درمان را متوقف سازد و یا اینکه زمان یا دوز آن را تغییر دهد.

محلول سدیم کلراید ۰/۹ درصد حل شده و سپس در عرض ۳-۵ ثانیه داخل رگ (داخل وریدی) تزریق می‌گردد.

در صورت صلاحدید پزشک برای تزریق زیرجلدی، ویال ۳/۵ میلی گرم با ۱/۴ میلی لیتر محلول سدیم کلراید ۰/۹ درصد حل شده و به صورت زیرجلدی تزریق می‌گردد.

دوز الوُکید® جهت درمان چقدر است؟

دوز دارو بسته به نوع بیماری، سطح بدن و شرایط زمینه‌ای شما متفاوت است. پزشک شما سطح بدنتان را (m^2) بر اساس قد و وزن محاسبه کرده و دوز الوُکید® لازم را برای شما تجویز خواهد کرد.



در صورت مصرف بیش از حد الوُکید® چه باید کرد؟

از آنجایی که داروی الوُکید® تحت نظارت پزشک برای شما تجویز می‌شود، احتمال کمی وجود دارد که به اشتباه، دوز بیشتری از دارو به شما تزریق شود.

چنانچه الوُکید® بیشتر از دوزهای درمانی مناسب به شما تزریق شد، بلافاصله پزشک خود را در جریان بگذارید. در این شرایط پزشک درمان را متوقف کرده و ارزیابی‌های بالینی و آزمایشگاهی مناسب را انجام می‌دهد. در صورت لزوم ممکن است درمان علامتی برای شما انجام گیرد.



در طی مصرف الوُکید® چه موارد احتیاطی را باید همواره به خاطر داشته باشید؟

- شما در معرض خطر بیشتر ابتلا به عفونت قرار دارید. لذا

دست‌های خود را مرتب با آب و صابون بشوید و از تماس با افراد مبتلا به عفونت، آنفلوآنزا و سرماخوردگی خودداری کنید.

- الوُکید® می‌تواند وارد مایعات بدن شما (از جمله ادرار، مدفوع، یا محتویات استفراغ) شود. لذا حداقل تا ۴۸ ساعت بعد از تزریق الوُکید®، از تماس این مایعات با دست‌ها و سایر سطوح بدن خود خودداری کنید.

- الوُکید® می‌تواند موجب تاری دید و نیز اختلال در فکر کردن یا عکس‌العمل‌های شما شود. لذا در زمان مصرف این دارو از انجام کارهایی که نیاز به هوشیاری کامل دارند (نظیر رانندگی) خودداری کنید.

- در حالتی که نشسته یا خوابیده‌اید، از برخاستن ناگهانی خودداری کرده و به آرامی از جای خود برخیزید.

- چنانچه اسهال و یا استفراغ پیدا کردید، مایعات کافی مصرف

کنید تا دچار کم آبی نشوید. علائم کم آبی بدن می‌تواند شامل خشکی دهان، خشکی و داغ شدن پوست، سرگیجه و غش باشد.

بروز چه علائمی را باید فوراً به پزشک اطلاع دهید؟



- الوکید® می‌تواند منجر به بروز واکنش‌های حساسیتی شدید و حتی تهدیدکننده حیات شود که مستلزم مداخله سریع پزشکی است. لذا در صورت بروز این علائم فوراً با پزشک خود یا اورژانس تماس بگیرید.

آیا می‌دانید علائم واکنش حساسیتی چیست؟



- گر گرفتگی، بشورات جلدی، کهیر، قرمز شدن کل بدن، خارش، تاول، پوسته پوسته شدن پوست
- تورم ناگهانی در صورت، لب‌ها، زبان، گلو، اشکال در بلع

- خس خس سینه، تنگی نفس، مشکل در نفس کشیدن یا صحبت کردن، خشن شدن غیر معمول صدا
- افت فشار خون، افزایش ضربان قلب، ضربان قلب نامنظم
- تب یا لرز

- الوکید® می‌تواند موجب بروز عفونت‌های ویروسی مغزی شدید شود که منجر به ناتوانی یا مرگ می‌شود. لذا در صورت بروز علائمی نظیر تاری دید، اختلال در صحبت کردن یا راه رفتن و تغییرات سطح هوشیاری فوراً پزشک خود را مطلع سازید. این علائم ممکن است به تدریج ایجاد شده و سریعاً رو به بدتر شدن رود.

- در صورت بروز علائمی نظیر احساس سوزش، درد، گزگز و یا بی‌حسی انگشتان با پزشک خود تماس بگیرید. این علائم می‌توانند ناشی از آسیب به اعصاب محیطی باشند.

- در صورت بروز علائمی نظیر دردهای عضلانی، احساس تشنگی شدید یا عطش، تعریق شدید، عدم توانایی ادرار کردن و خشکی یا داغ شدن پوست با پزشک خود تماس بگیرید. این علائم می‌توانند نشانه‌های کم‌آبی بدن باشند.
- در صورت بروز علائمی نظیر سردرد شدید، اضطراب و ضربان قلب نامنظم با پزشک خود تماس بگیرید. این علائم می‌توانند نشانه بالا رفتن فشار خون شما باشند.
- در صورت بروز علائمی نظیر تهوع، درد ناحیه‌ی فوقانی شکم، خارش، احساس خستگی، کاهش اشتها، تیره شدن مدفوع و زردی (در ناحیه چشم‌ها یا پوست) با پزشک خود تماس بگیرید. این علائم می‌توانند نشانه بروز مشکلات کبدی باشند.
- در صورت بروز علائمی نظیر تب، تورم لثه‌ها، زخم‌های دردناک دهانی، بلع دردناک، زخم‌های پوستی، علائم سرماخوردگی

- یا آنفلوانزا و سرفه با پزشک خود تماس بگیرید. این علائم می‌توانند ناشی از کاهش سطح گلبول‌های سفید خون باشند.
- در صورت بروز علائمی نظیر درد قفسه سینه، سرفه خشک، تورم دست‌ها یا قوزک پا، احساس تنگی نفس (حتی بصورت خفیف) با پزشک خود تماس بگیرید. این علائم می‌توانند نشانه احتباس مایع در ریه‌ها باشند.
- در صورت بروز علائمی نظیر درد ناحیه پشت، وجود خون در ادرار، کاهش یا قطع ادرار، احساس گزگز یا بی‌حس شدن اطراف دهان، ضعف یا سفتی عضلانی، ضربان قلب آهسته یا سریع، نبض ضعیف، احساس تنگی نفس، گیجی و غش با پزشک خود تماس بگیرید. این علائم می‌توانند نشانه تجزیه شدن اجزای تومور در بدن شما باشند.
- همچنین در صورت بروز علائم زیر فوراً با پزشک خود تماس بگیرید:
- احساس سبکی سر و یا احساس افتادن

- اسهالی که شدید و یا ادامه دار باشد

- یبوست شدید

- خون‌ریزی‌های غیرمعمول از بینی، دهان، واژن یا رکتوم

- نقاط قرمز یا صورتی رنگ بر روی پوست

- بدتر شدن سرفه‌ها و یا بروز سرفه‌های جدید

- بروز قرمزی، درد، سوزش، تورم در محلی که دارو تزریق شده است

نکته الوکید® ممکن است چه اثرات نامطلوبی داشته باشد؟

مانند تمامی داروهای دیگر، الوکید® نیز می‌تواند موجب بروز عوارض ناخواسته‌ای شود.

قابل ذکر است که این عوارض در همه افراد مصرف‌کننده بروز نخواهد

کرد. به نظر می‌رسد سالمندان نسبت به بروز عوارض حساس‌تر باشند.

عوارضی که در اینجا نام برده می‌شوند، همه عوارض احتمالی الوکید® را شامل نمی‌شوند. جهت کسب اطلاعات بیشتر در این زمینه از پزشک یا داروساز خود کمک بگیرید.

? آیا می‌دانید منظور از عوارض بسیار شایع چیست؟

عارضه‌ای بسیار شایع است که در بیش از ۱۰٪ افراد مصرف‌کننده دارو اتفاق بیافتد یا به عبارتی از هر ۱۰ نفر حداقل یک نفر این عارضه را تجربه کنند.

? آیا می‌دانید منظور از عوارض شایع چیست؟

عارضه‌ای شایع است که در ۱۰-۱٪ افراد مصرف‌کننده دارو اتفاق بیافتد.



آیا می دانید منظور از عوارض نادر چیست؟

عارضه‌ای نادر است که در کمتر از ۱٪ افراد مصرف‌کننده دارو اتفاق بیافتد.

شدت عوارض جانبی الوکید® بسته به نوع بیماری، دوز دارو، میزان عملکرد کبدی و داروهای مصرفی همزمان می‌تواند بیشتر یا کمتر شود.

عوارض بسیار شایع الوکید® عبارتند از:

- احساس سوزش، گزگز، درد و بی‌حسی در دست‌ها یا پاها
- احساس ضعف و خستگی
- اسهال، یبوست، نفخ
- بثورات پوستی
- تب، لرز، علائم سرماخوردگی یا آنفلوانزا
- تنگی نفس
- رنگ پریدگی

- سردرد، سرگیجه
- کاهش اشتها، تهوع، استفراغ
- کم‌خونی، کاهش گلبول‌های سفید، پلاکت‌ها و سلول‌های ایمنی در خون

عوارض شایع الوکید® عبارتند از:

- بروز مشکلات قلبی مانند افت فشار خون، نارسایی قلبی، ادم ریوی، نارسایی قلبی، نارسایی احتقانی قلب، شوک کاردیوژنیک
- التهاب در محل تزریق
- خون‌ریزی
- عفونت‌های ریه
- هرپس
- کم‌آبی بدن

عوارض نادر و یا تهدیدکننده حیات الوکید® عبارتند از:

سندرم تنگی نفس حاد، افزایش آنزیم کبدی آلکالین فسفاتاز،

آنژیوادم، آسیت، کما، ترومبوز عروق عمقی، ادم، آمبولی، انسفالوپاتی، شوک سپتیک، سنکوپ، درد استخوان، مشکلات شدید قلبی، خون ریزی مغزی، مشکلات کلیوی، مشکلات چشمی، مشکلات ریوی، واکنش‌های شدید پوستی، کاهش وزن، افکار خودکشی، مشکلات ادراری، خون‌ریزی معده، نارسایی کبدی، مشکلات شنوایی، تشنج، شوک آنافیلاکسی، سندروم استیون-جانسون، سندرم لیز تومور



الْوکید® را در چه شرایطی باید نگهداری کرد؟

الْوکید® را قبل از باز کردن باید در دمای بین ۱۵ تا ۳۰ درجه سانتی‌گراد و دور از تابش مستقیم نور (داخل جعبه اصلی) نگهداری نمایید.

به علت احتمال ایجاد آلودگی میکروبی، فرآورده

بعد از رقیق‌سازی اولیه باید فوراً مصرف شود.

پس از آماده‌سازی فرآورده باید شفاف و عاری از ذره باشد، در غیر این صورت از مصرف آن خودداری کنید.

الْوکید® نباید بعد از موعد تاریخ انقضا که بر روی آن درج شده است، مصرف شود.

نکات کلی که ضمن مصرف الوکید® باید همواره به یاد داشته باشید:



- در صورتی که علائم و مشکلات مربوط به بیماری‌تان بهبود نیافته و یا بدتر شد، با پزشک خود تماس بگیرید.
- داروهای خود را با دیگران سهیم نشوید و نیز از مصرف داروهای افراد دیگر خودداری کنید.
- از مصرف الوکید® در شرایطی به جز موارد تجویز شده

هشدار برای اعضای کادر درمان



مانند سایر داروهای سایتوتوکسیک، آماده‌سازی و کار کردن با الوکید® نیازمند رعایت احتیاط‌های ویژه است. جهت کسب اطلاعات بیشتر می‌توانید به گایدلاین‌های مفید بین‌المللی که توسط OSHA، NIOSH و ASHP ارائه شده است و یا از اطلاعاتی که در بروشور انگلیسی فرآورده آورده شده است، استفاده بفرمایید. همچنین برای آگاهی از روش آماده‌سازی پودر الوکید® جهت تزریق نیز به راهنمای انگلیسی فرآورده مراجعه کنید.

توسط پزشک خودداری کنید.

- تمام داروهای خود از جمله الوکید® را به دور از دید و دسترس کودکان و نیز حیوانات خانگی قرار دهید.
- روش صحیح دور انداختن داروهای بلااستفاده را بیاموزید.
- قبل از شروع مصرف هر داروی جدیدی اعم از داروهای نسخه‌ای، بدون نسخه، فرآورده‌های طبیعی یا گیاهی و ویتامین‌ها، با پزشک یا داروساز خود مشورت کنید.
- الوکید® تنها توسط پزشک متخصص انکولوژی قابل تجویز است.
- چنان‌چه در مورد الوکید® سوالی در ذهن دارید که در این دفترچه به آن پاسخی داده نشده است، با پزشک، داروساز و یا سایر اعضای کادر درمان تماس بگیرید.

تاریخ آخرین بازنگری: می ۲۰۱۸ برابر با خرداد ۱۳۹۷



ساخت شرکت نانوفناوران دارویی الوند تهران-ایران

ایران، تهران، خیابان کارگر شمالی، شماره ۱۴۶۲، مرکز رشد واحدهای
فناوری فرآورده‌های دارویی دانشگاه علوم پزشکی تهران

کد پستی: ۱۴۳۹۹۵۵۹۹۱

تلفن: ۰۲۱-۸۸۰۲۰۵۷۹

فاکس: ۰۲۱-۸۸۰۲۰۵۹۷

پست الکترونیکی: info@nanoalvand.com

وبسایت: www.nanoalvand.com

پاسخگوی ۲۴ ساعته مرکز حمایت از بیمار: ۰۲۱-۴۲۵۹۳

Alvocade[®]

Bortezomib

Powder for Solution for Injection

**Read all of this leaflet carefully for complete
instruction**

1. INDICATIONS AND USAGE

1.1. Multiple Myeloma:

BORTEZOMIB is indicated for the treatment of patients with multiple myeloma.

1.2. Mantle Cell Lymphoma

BORTEZOMIB is indicated for the treatment of patients with mantle cell lymphoma.

2. DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1. General Dosing Guidelines

BORTEZOMIB is for intravenous or subcutaneous use only. BORTEZOMIB should not be administered by any other route.

Because each route of administration has a different reconstituted concentration, caution should be used when calculating the volume to be administered.

The recommended starting dose of BORTEZOMIB is 1.3 mg/m². BORTEZOMIB may be administered intravenously at a concentration of 1 mg/mL, or subcutaneously at a concentration of 2.5 mg/mL.

BORTEZOMIB retreatment may be considered for patients with multiple myeloma who had previously responded to treatment with BORTEZOMIB and who have relapsed at least 6 months after completing prior BORTEZOMIB treatment. Treatment may be started at the

last tolerated dose.

When administered intravenously, BORTEZOMIB is administered as a 3 to 5 second bolus intravenous injection.

2.2. Dosage in Previously Untreated Multiple Myeloma

BORTEZOMIB is administered in combination with oral melphalan and oral prednisone for nine 6-week treatment cycles as shown in Table 1. In Cycles 1-4, BORTEZOMIB is administered twice weekly (days 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 and 32). In Cycles 5-9, BORTEZOMIB is administered once weekly (days 1, 8, 22 and 29). At least 72 hours should elapse between consecutive doses of BORTEZOMIB.

Table 1: Dosage Regimen for Patients with Previously Untreated Multiple Myeloma

Twice Weekly BORTEZOMIB (Cycles 1-4)												
Week	1				2		3	4		5		6
BORTEZOMIB (1.3 mg/m ²)	Day 1	--	--	Day 4	Day 8	Day 11	Rest period	Day 22	Day 25	Day 29	Day 32	Rest period
Melphalan (9 mg/m ²) Prednisone (60 mg/m ²)	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	--	--	Rest period	--	--	--	--	Rest period
Once Weekly BORTEZOMIB (Cycles 5-9 when used in combination with Melphalan and Prednisone)												
Week	1				2		3	4		5		6
BORTEZOMIB (1.3 mg/m ²)	Day 1	--	--	--	Day 8	--	Rest period	Day 22	--	Day 29	--	Rest period
Melphalan (9 mg/m ²) Prednisone (60 mg/m ²)	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	--	--	Rest period	--	--	--	--	Rest period

2.3. Dose Modification Guidelines for BORTEZOMIB When Given in Combination with Melphalan and Prednisone

Prior to initiating any cycle of therapy with BORTEZOMIB in combination with melphalan and prednisone:

- Platelet count should be at least $70 \times 10^9/L$ and the absolute neutrophil count (ANC) should be at least $1.0 \times 10^9/L$
- Non-hematological toxicities should have resolved to Grade 1 or baseline

Table 2: Dose Modifications during Cycles of Combination BORTEZOMIB, Melphalan and Prednisone Therapy

Toxicity	Dose modification or delay
Hematological toxicity during a cycle: If prolonged Grade 4 neutropenia or thrombocytopenia, or thrombocytopenia with bleeding is observed in the previous cycle	Consider reduction of the melphalan dose by 25% in the next cycle
If platelet count is not above 30×10^9 /L or ANC is not above 0.75×10^9 /L on a BORTEZOMIB dosing day (other than day 1)	Withhold BORTEZOMIB dose
If several BORTEZOMIB doses in consecutive cycles are withheld due to toxicity	Reduce BORTEZOMIB dose by 1 dose level (from 1.3 mg/m ² to 1 mg/m ² , or from 1 mg/m ² to 0.7 mg/m ²)

Grade 3 or higher non-hematological toxicities	Withhold BORTEZOMIB therapy until symptoms of toxicity have resolved to Grade 1 or baseline. Then, BORTEZOMIB may be reinitiated with one dose level reduction (from 1.3 mg/m ² to 1 mg/m ² , or from 1 mg/m ² to 0.7 mg/m ²). For BORTEZOMIB-related neuropathic pain and/or peripheral neuropathy, hold or modify BORTEZOMIB as outlined in Table 5.
For information concerning melphalan and prednisone, see manufacturer's prescribing information. Dose modifications guidelines for peripheral neuropathy are provided.	

2.4. Dosage in Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma

BORTEZOMIB (1.3 mg/m²) is administered intravenously in combination with intravenous rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin and oral prednisone (VcR-CAP) for six 3-week treatment cycles as shown in Table 3.

BORTEZOMIB is administered first followed by rituximab. BORTEZOMIB is administered twice weekly for two weeks (Days 1, 4, 8, and 11) followed by a 10-day rest period on Days 12-21. For patients with a response first documented at cycle 6, two additional VcR-CAP cycles are recommended. At least 72 hours should elapse between consecutive doses of BORTEZOMIB.

Table 3: Dosage Regimen for Patients with Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma

Twice Weekly BORTEZOMIB (Six 3-Week Cycles)*								
Week	1				2		3	
BORTEZOMIB (1.3 mg/m ²)	Day 1	--	--	Day 4	--	Day 8	Day 11	Rest period
Rituximab (375 mg/m ²) Cyclophosphamide (750 mg/m ²) Doxorubicin (50 mg/m ²)	Day 1	--	--	--	--	--	--	Rest period
Prednisone (100 mg/m ²)	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	--	--	Rest period

*Dosing may continue for 2 more cycles (for a total of 8 cycles) if response is first seen at cycle 6.

2.5. Dose Modification Guidelines for BORTEZOMIB When Given in Combination with Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin and Prednisone

Prior to the first day of each cycle (other than Cycle 1):

- Platelet count should be at least $100 \times 10^9/L$ and absolute neutrophil count (ANC) should be at least $1.5 \times 10^9/L$
- Hemoglobin should be at least 8 g/dL (at least 4.96 mmol/L)
- Non-hematologic toxicity should have recovered to Grade 1 or baseline

Interrupt BORTEZOMIB treatment at the onset of any Grade 3 hematologic or non-hematological toxicities, excluding neuropathy. For dose adjustments, see Table 4 below.

Table 4: Dose Modifications on Days 4, 8, and 11 during Cycles of Combination BORTEZOMIB, Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin and Prednisone Therapy

Toxicity	Dose modification or delay
Hematological toxicity	
Grade 3 or higher neutropenia, or a platelet count not at or above $25 \times 10^9 /L$	<p>Withhold BORTEZOMIB therapy for up to 2 weeks until the patient has an ANC at or above $0.75 \times 10^9 /L$ and a platelet count at or above $25 \times 10^9 /L$.</p> <ul style="list-style-type: none"> • If, after BORTEZOMIB has been withheld, the toxicity does not resolve, discontinue BORTEZOMIB. • If toxicity resolves such that the patient has an ANC at or above $0.75 \times 10^9 /L$ and a platelet count at or above $25 \times 10^9 /L$, BORTEZOMIB dose should be reduced by 1 dose level (from $1.3 \text{ mg}/\text{m}^2$ to $1 \text{ mg}/\text{m}^2$ or from $1 \text{ mg}/\text{m}^2$ to $0.7 \text{ mg}/\text{m}^2$)

Grade 3 or higher non-hematological toxicities	<p>Withhold BORTEZOMIB therapy until symptoms of the toxicity have resolved to Grade 2 or better. Then, BORTEZOMIB may be reinitiated with one dose level reduction (from $1.3 \text{ mg}/\text{m}^2$ to $1 \text{ mg}/\text{m}^2$ or from $1 \text{ mg}/\text{m}^2$ to $0.7 \text{ mg}/\text{m}^2$).</p> <p>For BORTEZOMIB-related neuropathic pain and/or peripheral neuropathy, hold or modify BORTEZOMIB as outlined in Table 5.</p>
<p>For information concerning rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin and prednisone, see manufacturer's prescribing information.</p>	

2.6. Dosage and Dose Modifications for Relapsed Multiple Myeloma and Relapsed Mantle Cell Lymphoma

BORTEZOMIB (1.3 mg/m²/dose) is administered twice weekly for 2 weeks (Days 1, 4, 8, and 11) followed by a 10-day rest period (Days 12-21). For extended therapy of more than 8 cycles, BORTEZOMIB may be administered on the standard schedule or, for relapsed multiple myeloma, on a maintenance schedule of once weekly for 4 weeks (Days 1, 8, 15, and 22) followed by a 13-day rest period (Days 23 to 35). At least 72 hours should elapse between consecutive doses of BORTEZOMIB.

Patients with multiple myeloma who have

previously responded to treatment with BORTEZOMIB (either alone or in combination) and who have relapsed at least 6 months after their prior BORTEZOMIB therapy may be started on BORTEZOMIB at the last tolerated dose. Retreated patients are administered BORTEZOMIB twice weekly (Days 1, 4, 8, and 11) every three weeks for a maximum of 8 cycles. At least 72 hours should elapse between consecutive doses of BORTEZOMIB. BORTEZOMIB may be administered either as a single agent or in combination with dexamethasone.

BORTEZOMIB therapy should be withheld at the onset of any Grade 3 non-hematological

or Grade 4 hematological toxicities excluding neuropathy as discussed below. Once the symptoms of the toxicity have resolved, BORTEZOMIB therapy may be reinitiated at a 25% reduced dose (1.3 mg/m²/dose reduced to 1 mg/m²/dose; 1 mg/m²/dose reduced to 0.7 mg/m²/dose).

2.7. Dose Modifications for Peripheral Neuropathy:

Starting BORTEZOMIB subcutaneously may be considered for patients with pre-existing or at high risk of peripheral neuropathy. Patients with pre-existing severe neuropathy should be treated with BORTEZOMIB only after careful risk-benefit assessment.

Patients experiencing new or worsening peripheral neuropathy during BORTEZOMIB therapy may require a decrease in the dose and/or a less dose-intense schedule.

Table 5: Recommended Dose Modification for BORTEZOMIB related Neuropathic Pain and/or Peripheral Sensory or Motor Neuropathy

Severity of Peripheral Neuropathy Signs and Symptoms*	Modification of Dose and Regimen
Grade 1 (asymptomatic; loss of deep tendon reflexes or paresthesia) without pain or loss of function	No action
Grade 1 with pain or Grade 2 (moderate symptoms; limiting instrumental Activities of Daily Living (ADL)**)	Reduce BORTEZOMIB to 1 mg/m ²

Grade 2 with pain or Grade 3 (severe symptoms; limiting self-care ADL***)	Withhold BORTEZOMIB therapy until toxicity resolves. When toxicity resolves reinstate with a reduced dose of BORTEZOMIB at 0.7 mg/m ² once per week.
Grade 4 (life-threatening consequences; urgent intervention indicated)	Discontinue BORTEZOMIB.
<p>*Grading based on NCI Common Terminology Criteria CTCAE v4.0 **Instrumental ADL: refers to preparing meals, shopping for groceries or clothes, using telephone, managing money etc; ***Self care ADL: refers to bathing, dressing and undressing, feeding self, using the toilet, taking medications, and not bedridden</p>	

2.8. Dosage in Patients with Hepatic Impairment:

Patients with mild hepatic impairment do not require a starting dose adjustment and should be treated per the recommended BORTEZOMIB dose. Patients with moderate or severe hepatic impairment should be started on BORTEZOMIB at a reduced dose of 0.7 mg/m² per injection during the first cycle, and a subsequent dose escalation to 1.0 mg/m² or further dose reduction to 0.5 mg/m² may be considered based on patient tolerance.

Table 6: Recommended Starting Dose Modification for BORTEZOMIB in Patients with Hepatic Impairment

	Bilirubin Level	SGOT (AST) Levels	Modification of Starting Dose
Mild	Less than or equal to 1.0x ULN	More than ULN	None
	More than 1.0x-1.5x ULN	Any	None
Moderate	More than 1.5x-3x ULN	Any	Reduce BORTEZOMIB to 0.7 mg/m ² in the first cycle. Consider dose escalation to 1.0 mg/m ² or further dose reduction to 0.5 mg/m ² in subsequent cycles based on patient tolerability.
Severe	More than 3x ULN	Any	

Abbreviations: SGOT = serum glutamic oxaloacetic transaminase; AST = aspartate aminotransferase; ULN = upper limit of the normal range

2.9. Preparation and Administration Precautions:

The drug quantity contained in one 3.5-mg vial, may exceed the usual dose required. Caution should be used in calculating the dose to prevent overdose. When administered subcutaneously, sites for each injection (thigh or abdomen) should be rotated. New injections should be given at least one inch from an old site and never into areas where the site is tender, bruised, erythematous, or indurated.

If local injection site reactions occur following BORTEZOMIB administration subcutaneously, a less concentrated BORTEZOMIB solution (1 mg/mL instead of 2.5 mg/mL) may be administered

subcutaneously.

Alternatively, the intravenous route of administration should be considered.

BORTEZOMIB is an antineoplastic. Procedures for proper handling and disposal should be considered.

2.10. Reconstitution/ Preparation for Intravenous Administration:

Proper aseptic technique should be used. Reconstitute **only with 0.9% sodium chloride**. The reconstituted product should be a clear and colorless solution.

Different volumes of 0.9% sodium chloride are used to reconstitute the product for

the different routes of administration. The reconstituted concentration of BORTEZOMIB for subcutaneous administration (2.5 mg/mL) is greater than the reconstituted concentration of BORTEZOMIB for intravenous administration (1 mg/mL).

Because each route of administration has a different reconstituted concentration, caution should be used when calculating the volume to be administered.

For each single-use vial of BORTEZOMIB reconstitute with the following volume of 0.9% sodium chloride based on route of administration and dosage.

Table 7: Reconstitution Volumes and Final Concentration for Intravenous and Subcutaneous Administration

Route of administration	Bortezomib (mg/vial)	Diluent (%0.9 Sodium Chloride)	Final Bortezomib concentration (mg/mL)
Intravenous	3.5 mg	3.5 mL	1 mg/mL
Subcutaneous	3.5 mg	1.4 mL	2.5 mg/mL
Intravenous	1 mg	1 mL	1 mg/mL

Dose must be individualized to prevent overdose. After determining patient body surface area (BSA) in square meters, use the following equations to calculate the total

volume (mL) of reconstituted BORTEZOMIB to be administered:

- **Intravenous Administration [1 mg/mL concentration]**

$$\frac{(\text{BORTEZOMIB Dose (mg/m}^2\text{)} \times \text{Patient BSA (m}^2\text{)})}{1 \text{ mg/mL}} =$$

Total BORTEZOMIB Volume (mL) to be Administered

- **Subcutaneous Administration [2.5 mg/mL concentration]**

$$\frac{\text{BORTEZOMIB Dose (mg/m}^2\text{)} \times \text{Patient BSA (m}^2\text{)}}{2.5\text{mg/mL}} =$$

Total BORTEZOMIB Volume (mL) to be Administered

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration whenever solution and container permit. If any discoloration or particulate matter is observed, the reconstituted product should not be used.

2.11. Stability:

Unopened vials of BORTEZOMIB are stable until the date indicated on the package when stored in the original package protected from light.

BORTEZOMIB contains no antimicrobial preservative. Reconstituted BORTEZOMIB should be administered immediately after preparation because of microbiological concerns. If not

used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of user.

3. DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

ALVOCADE[®], BORTEZOMIB for injection, is a white to off-white lyophilized powder available in sterile single-use vials containing 1 mg or 3.5 mg BORTEZOMIB.

4. CONTRAINDICATIONS

BORTEZOMIB is contraindicated in patients with hypersensitivity (not including local reactions) to Bortezomib, boron, or mannitol.

Reactions have included anaphylactic reactions.

BORTEZOMIB is contraindicated for intrathecal administration. Fatal events have occurred with intrathecal administration of BORTEZOMIB.

5. WARNINGS AND PRECAUTIONS:

5.1. Peripheral Neuropathy: BORTEZOMIB treatment causes a peripheral neuropathy that is predominantly sensory; however, cases of severe sensory and motor peripheral neuropathy have been reported. Patients with pre-existing symptoms (numbness, pain or a burning feeling in the feet or hands) and/or signs of peripheral neuropathy may experience

worsening peripheral neuropathy (including \geq Grade 3) during treatment with BORTEZOMIB. Patients should be monitored for symptoms of neuropathy, such as a burning sensation, hyperesthesia, hypoesthesia, paresthesia, discomfort, neuropathic pain or weakness. Patients experiencing new or worsening peripheral neuropathy during BORTEZOMIB therapy may require a decrease in the dose and/or a less dose-intense schedule.

5.2. Hypotension: The incidence of hypotension (postural, orthostatic, and hypotension NOS) was 8%. These events are observed throughout therapy. Caution should be used when treating patients with a history of syncope, patients

receiving medications known to be associated with hypotension, and patients who are dehydrated.

Management of orthostatic/postural hypotension may include adjustment of antihypertensive medications, hydration, and administration of mineralocorticoids and/or sympathomimetics.

5.3. Cardiac Toxicity: Acute development or exacerbation of congestive heart failure and new onset of decreased left ventricular ejection fraction have occurred during BORTEZOMIB therapy, including reports in patients with no risk factors for decreased left ventricular ejection fraction. Patients with risk

factors for, or existing heart disease should be closely monitored.

5.4. Pulmonary Toxicity: Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) and acute diffuse infiltrative pulmonary disease of unknown etiology such as pneumonitis, interstitial pneumonia, and lung infiltration have occurred in patients receiving BORTEZOMIB. Some of these events have been fatal. There have been reports of pulmonary hypertension associated with BORTEZOMIB administration in the absence of left heart failure or significant pulmonary disease. In the event of new or worsening cardiopulmonary symptoms, consider interrupting BORTEZOMIB until

a prompt and comprehensive diagnostic evaluation is conducted.

5.5. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES): Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES; formerly termed Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome (RPLS)) has occurred in patients receiving BORTEZOMIB.

PRES is a rare, reversible, neurological disorder which can present with seizure, hypertension, headache, lethargy, confusion, blindness, and other visual and neurological disturbances. Brain imaging, preferably MRI (Magnetic Resonance Imaging), is used to confirm the diagnosis. In patients developing

PRES, discontinue BORTEZOMIB. The safety of reinitiating BORTEZOMIB therapy in patients previously experiencing PRES is not known.

5.6. Gastrointestinal Toxicity: BORTEZOMIB treatment can cause nausea, diarrhea, constipation, and vomiting sometimes requiring use of antiemetic and antidiarrheal medications. Ileus can occur. Fluid and electrolyte replacement should be administered to prevent dehydration. Interrupt BORTEZOMIB for severe symptoms.

5.7. Thrombocytopenia/Neutropenia:

BORTEZOMIB is associated with thrombocytopenia and neutropenia that follow a cyclical pattern with nadirs occurring

following the last dose of each cycle and typically recovering prior to initiation of the subsequent cycle. Monitor complete blood counts (CBC) frequently during treatment with BORTEZOMIB. Measure platelet counts prior to each dose of BORTEZOMIB. Adjust dose schedule for thrombocytopenia. Gastrointestinal and intracerebral hemorrhage has occurred during thrombocytopenia in association with BORTEZOMIB. Support with transfusions and supportive care, according to published guidelines.

5.8. Tumor Lysis Syndrome: Tumor lysis syndrome has been reported with BORTEZOMIB therapy. Patients at risk of tumor lysis syndrome

are those with high tumor burden prior to treatment. Monitor patients closely and take appropriate precautions.

5.9. Hepatic Toxicity: Cases of acute liver failure have been reported in patients receiving multiple concomitant medications and with serious underlying medical conditions.

Other reported hepatic reactions include hepatitis, increases in liver enzymes, and hyperbilirubinemia. Interrupt BORTEZOMIB therapy to assess reversibility. There is limited re-challenge information in these patients.

5.10. Embryo-fetal Risk: Women of reproductive potential should avoid becoming pregnant while being treated with BORTEZOMIB.

Advise females and males of reproductive potential that they must use contraception during treatment with BORTEZOMIB and for 2 months following treatment. If BORTEZOMIB is used during pregnancy or if the patient becomes pregnant during BORTEZOMIB treatment, the patient should be apprised of the potential risk to the fetus.

6. ADVERSE REACTIONS

Adverse reactions and incidences reported are associated with monotherapy.

>10%:

Central nervous system: Fatigue (7% to 52%),

fever (8% to 35%), headache (10% to 19%), dizziness (10% to 18%; excludes vertigo)

Dermatologic: Rash (12% to 23%)

Gastrointestinal: Diarrhea (19% to 52%), nausea (16% to 52%), constipation (25% to 30%), vomiting (9% to 29%), anorexia (14% to 21%), abdominal pain (11%), appetite decreased (11%)

Hematologic: Thrombocytopenia (30% to 34%; grade 3: 5% to 24%; grade 4: 3% to 7%; nadir: Day 11; recovery: By day 21), neutropenia (10% to 27%; grade 3: 8% to 14%; grade 4: 2% to 4%; nadir: Day 11; recovery: By day 21), anemia (19% to 23%; grade 3: 4% to 6%; grade 4: <1%), leukopenia (18% to 20%; grade 3: 5%;

grade 4: 1%)

Neuromuscular & skeletal: Peripheral neuropathy (SubQ 37%; I.V. 35% to 54%; grade ≥ 2 : 24% to 39%; grade 3: SubQ 5%; I.V. 7% to 14%; grade 4: 1%), neuralgia (23%), paresthesia (7% to 19%), weakness (7% to 16%)

Respiratory: Dyspnea (11%)

1% to 10%:

Cardiovascular: Cardiac disorder (treatment emergent; 8%), hypotension (8%; grades 3/4: 2%), heart failure ($\leq 1\%$; includes acute pulmonary edema, cardiac failure, congestive cardiac failure, cardiogenic shock)

Endocrine & metabolic: Dehydration (2%)

Hematologic: Bleeding (\geq grade 3: 2%)

Local: Injection site irritation (SC 6%; I.V. 5%)

Respiratory: Pneumonia (1%)

Miscellaneous: Herpes zoster (1% to 2%)

<1% (Limited to important or life-threatening):

Acute diffuse infiltrative pulmonary disease, acute respiratory distress syndrome (ARDS), alkaline phosphatase increased, amyloidosis, anaphylaxis, angina pectoris, angioedema, ascites, aspergillosis, atelectasis, atrial fibrillation exacerbation, atrial flutter, AV

block, bacteremia, blindness, bone pain, bradycardia, cardiac amyloidosis, cardiac arrest, cardiac tamponade, cardiopulmonary arrest, catheter-related infection, cerebral hemorrhage, cerebrovascular accident, coma, conjunctival infection/irritation, cranial palsy, deep vein thrombosis, diplopia, disseminated intravascular coagulation (DIC), duodenitis (hemorrhagic), dysarthria, dysautonomia, dysgeusia, dyspepsia, dysphagia, edema, embolism, encephalopathy, epistaxis, fecal impaction, gastritis (hemorrhagic), gastroenteritis, gastroesophageal reflux, GGT increased, glomerular nephritis, hearing impairment, hematemesis, hematuria, hemoptysis,

hemorrhagic cystitis, hepatic failure, hepatic hemorrhage, hepatitis, hepatocellular damage, herpes meningoencephalitis, hyperbilirubinemia, hyper-/hypoglycemia, hyper-/hypokalemia, hyper-/hyponatremia, hypersensitivity, hyperuricemia, hypocalcemia, hypoxia, ileus, interstitial pneumonia, intestinal perforation, intracerebral hemorrhage, ischemic colitis, ischemic stroke, laryngeal edema, left ventricular ejection fraction decreased, leukocytoclastic vasculitis, limb pain, listeriosis, lymphopenia, melena, MI, myalgia, myocardial ischemia, nasopharyngitis, neutropenic fever, ophthalmic herpes, optic neuritis, oral candidiasis, oral mucosal petechiae, pancreatitis, paralytic ileus, pericardial effusion,

pericarditis, peritonitis, phlebitis, pleural effusion, pneumonitis, portal vein thrombosis, posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES), proliferative glomerular nephritis, pruritus, psychosis, pulmonary embolism, pulmonary hypertension, pulmonary infiltrate, QT_c prolongation, renal failure, respiratory failure, respiratory insufficiency, respiratory tract infection, seizure, sepsis, septic shock, SIADH, sinus arrest, sinusitis, spinal cord compression, Stevens-Johnson syndrome, stomatitis, stroke (hemorrhagic), subarachnoid hemorrhage, subdural hematoma, suicidal ideation, Sweet's syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis), syncope, tachycardia,

torsade de pointes, toxic epidermal necrolysis, toxoplasmosis, transaminases increased, transient ischemic attack, tumor lysis syndrome, ventricular tachycardia, weight loss

7. DRUG INTERACTIONS

7.1. Risk C (Monitor therapy):

Aripiprazole, Aripiprazole, CYP2C19 Substrates, Dasatinib, CYP3A4 Inhibitors (Strong), Deferasirox, Ivacaftor, Peginterferon Alfa-2b, Tocilizumab, CYP3A4 Inhibitors (Moderate)

7.2. Risk D (Consider therapy modification):

Ascorbic Acid, Lomitapide, Mifepristone, Multivitamins/Minerals (with ADEK, Folate,

Iron), Citalopram, CYP3A4 Inducers (Strong)

7.3. Risk X (Avoid Combination):

Clopidogrel, Clozapine, CYP3A4 Inducers (Strong), Green Tea, Pimozide, St Johns Wort

Nutrition/Herb Interactions:

Food: Avoid grapefruit juice (may increase BORTEZOMIB levels).

Herb/Nutraceutical: Avoid St John's wort (may decrease BORTEZOMIB levels). Avoid green tea and green tea extracts (may diminish the therapeutic effect of BORTEZOMIB). Avoid ascorbic acid supplements, including multivitamins containing ascorbic acid (may diminish BORTEZOMIB activity) during treatment, especially 12 hours before and

after BORTEZOMIB treatment.

Avoid grapefruit juice (may increase bortezomib levels).

8. USE IN SPECIAL POPULATIONS

8.1. Pregnancy:

Pregnancy Risk Factor: **D**

Adverse effects (fetal loss and decreased fetal weight) were observed in animal reproduction studies at doses less than the equivalent human dose (based on BSA). Women of reproductive potential should avoid becoming pregnant and should use effective contraception during treatment.

8.2. Nursing Mothers:

Lactation Excretion in breast milk unknown/not recommended.

Breast-Feeding Considerations: the decision to continue or discontinue breast-feeding during therapy should take into account the risk of exposure to the infant and the benefits of treatment to the mother.

8.3. Females and Males of Reproductive Potential

Based on its mechanism of action and findings in animals, BORTEZOMIB can cause fetal harm when administered to a pregnant woman.

Verify the pregnancy status of females of

reproductive potential prior to initiating BORTEZOMIB treatment.

Advise patients of reproductive potential to use effective contraception during treatment with BORTEZOMIB and for at least 2 months after treatment.

Based on the mechanism of action and findings in animals, BORTEZOMIB may have an effect on either male or female fertility.

8.4. Pediatric Use

The effectiveness of BORTEZOMIB in pediatric patients with relapsed pre-B acute lymphoblastic leukemia (ALL) has not been established.

8.5. Geriatric Use

No overall differences in safety or effectiveness were observed between patients \geq age 65 and younger patients receiving BORTEZOMIB; but greater sensitivity of some older individuals cannot be ruled out.

8.6. Patients with Renal Impairment

The pharmacokinetics of BORTEZOMIB are not influenced by the degree of renal impairment. Therefore, dosing adjustments of BORTEZOMIB are not necessary for patients with renal insufficiency. Since dialysis may reduce BORTEZOMIB concentrations, BORTEZOMIB should be administered after the dialysis procedure.

8.7. Patients with Hepatic Impairment

The exposure of BORTEZOMIB is increased in patients with moderate (bilirubin $\geq 1.5 - 3 \times$ ULN) and severe (bilirubin $> 3 \times$ ULN) hepatic impairment. Starting dose should be reduced in those patients.

8.8. Patients with Diabetes

During clinical trials, hypoglycemia and hyperglycemia were reported in diabetic patients receiving oral hypoglycemics. Patients on oral anti-diabetic agents receiving BORTEZOMIB treatment may require close monitoring of their blood glucose levels and adjustment of the dose of their anti-diabetic medication.

9. OVERDOSAGE

There is no known specific antidote for BORTEZOMIB overdose. In humans, fatal outcomes following the administration of more than twice the recommended therapeutic dose have been reported, which were associated with the acute onset of symptomatic hypotension and thrombocytopenia. In the event of an overdose, the patient's vital signs should be monitored and appropriate supportive care given.

10. DESCRIPTION

ALVOCADE® for Injection contains Bortezomib

which is an antineoplastic agent. BORTEZOMIB is a modified dipeptidyl boronic acid.

ALVOCADE® is available for Intravenous injection use in 1 mg and 3.5 mg sterile lyophilized powder in single-use vials.

The 3.5 mg vial can also be administered subcutaneously.

Each 1 and 3.5 mg vials also contains mannitol as Inactive ingredient: 10 mg mannitol for each 1-mg vial and 35 mg mannitol for each 3.5-mg vial. The product is provided as a mannitol boronic ester which, in reconstituted form, consists of the mannitol ester in equilibrium with its hydrolysis product, the monomeric boronic acid. The drug substance exists in its

cyclic anhydride form as a trimeric boroxine.

11. CLINICAL PHARMACOLOGY

11.1. Mechanism of Action:

Bortezomib inhibits proteasomes, enzyme complexes which regulate protein homeostasis within the cell. Specifically, it reversibly inhibits chymotrypsin-like activity at the 26S proteasome, leading to activation of signaling cascades, cell-cycle arrest, and apoptosis.

11.2. Pharmacokinetic:

Distribution: V_{dss} : 498-1884 L/m²; distributes widely to peripheral tissues

Protein binding: ~83%

Metabolism: Hepatic primarily via CYP2C19 and 3A4 and to a lesser extent CYP1A2; forms metabolites (inactive) via deboronization followed by hydroxylation

Half-life elimination: Single dose: I.V.: 9-15 hours; multiple dosing: 1 mg/m²: 40-193 hours; 1.3 mg/m²: 76-108 hours

12. HOW SUPPLIED / STORAGE AND HANDLING

12.1. How supplied:

ALVOCADE® (Bortezomib) for Injection is supplied as individually cartoned 10 mL vials containing 1 or 3.5 mg Bortezomib as a white

to off-white cake or powder.

12.2. Storage Conditions:

Unopened vials may be stored at controlled room temperature between 15 to 30°C (59 to 86°F). Retain in original package to protect from light.

12.3. Handling and Disposal:

Follow guidelines for handling and disposal for cytotoxic drugs, including the use of gloves and other protective clothing to prevent skin contact. Several guidelines on this subject have been published. References for some of these guidelines are as below:

- **NIOSH Alert:** Preventing occupational exposures

to antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings. 2004. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH) Publication No. 2004-165.

- **OSHA Technical Manual**, TED 1-0.15A, Section VI: Chapter 2. Controlling Occupational Exposure to Hazardous Drugs. OSHA, 1999.
- **American Society of Health-System Pharmacists**. (2006) ASHP Guidelines on Handling Hazardous Drugs. Am J Health-Syst Pharm. 2006; 63:1172-1193.

Disclaimer: This leaflet was last approved

in May 2018. This content should not be considered complete and may not include all the information needed to use Bortezomib for injection safely and effectively.

To access the latest revision of this prescribing information, please visit our website: www.nanoalvand.com

Last revision: May 2018



Manufacturing Authorization Holder & Manufacturing Site:
Nanoalvand Co.
Tehran, IRAN

Pharmaceutical Incubation Center, Avicenna Tech. Park
of Tehran University of Medical Sciences, No. 1462, North
Kargar Ave., Tehran, Iran.
P.O.Box: 1439955991
Tel: +9821-88020579
Fax: +9821-88020597
E-mail: info@nanoalvand.com
URL: www.nanoalvand.com