

莫須瘤[®]	注射劑(德國廠)	 Roche
MabThera[®]	Solution for IV Infusion	
		
		
	衛署菌疫輸字第000928號	

警語：致命的輸注反應、腫瘤溶解症候群(Tumor Lysis Syndrome; TLS)、嚴重黏膜皮膚反應(Severe Mucocutaneous Reactions)、以及進行性多發性腦白質病(Progressive Multifocal Leukoencephalopathy; PML)。 輸注反應：投與莫須瘤可能導致嚴重(包括死亡)的輸注反應。曾發生使用莫須瘤後24小時內死亡的案例。大約80%的致命輸注反應發生於首次輸注。在輸注期間應小心監控病患狀況。當發生第三、四級輸注反應時，應停止使用莫須瘤並給予治療。(見2.4警語與注意事項、2.6不良反應) 腫瘤溶解症候群(TLS)：單獨使用莫須瘤治療非何杰金氏淋巴瘤的病患在產生TLS後可能發生急性腎衰竭而需洗腎，在某些案例會導致死亡。(見2.4警語與注意事項、2.6不良反應) 嚴重黏膜皮膚反應：接受莫須瘤的病患可能發生嚴重(包括死亡)的黏膜皮膚反應。(見2.4警語與注意事項、2.6不良反應) 進行性多發性腦白質病(PML)：接受莫須瘤的病患可能發生JC病毒感染而導致PML及死亡。(見2.4警語與注意事項、2.6不良反應)	
--	--

1. 說明

1.1 治療/藥理分類

抗腫瘤劑

ATC Code: L01XC02

1.2 劑型

輸注用濃縮溶液。

1.3 使用途徑

用於靜脈(i.v.)輸注。

1.4 無菌/放射活性

無菌。

1.5 成分及含量

有效成分：rituximab。

莫須瘤(MabThera)是以無菌、無防腐劑、無熱原、單劑量小瓶供應的透明無色液體。

單劑量小瓶。100毫克/10毫升及500毫克/50毫升小瓶裝。

賦形劑：檸檬酸鈉、polysorbate 80、氯化鈉、氫氧化鈉、氫氨酸、注射用水。

2. 臨床特性

2.1 適應症

非何杰金氏淋巴瘤

- 用於復發或對化學療法有抗性之低惡度B-細胞非何杰金氏淋巴瘤。
- 併用CVP化學療法用於未經治療之和緩性(組織型態為濾泡型)B細胞非何杰金氏淋巴瘤的病人。
- 併用CHOP或其他化學療法用於CD20抗原陽性之瀰漫性大型B細胞非何杰金氏淋巴瘤。
- 用於做為濾泡性淋巴瘤患者對誘導療法產生反應之後的維持治療用藥。

類風濕性關節炎

與methotrexate併用，適用於治療曾接受一種(含)以上之腫瘤壞死因子(TNF)抑制療法治療但效果不彰，或無法耐受的活動性類風濕性關節炎患者。

莫須瘤(MabThera)與methotrexate併用，經X光檢查已證實可減緩關節結構受損的進展。

慢性淋巴性白血病

莫須瘤(MabThera)適用於與fludarabine及cyclophosphamide併用，做為CD20陽性慢性淋巴球性白血病病(CLL)患者之第一線用藥。

莫須瘤(MabThera)適用於與化學療法併用，做為復發/頑固性的CD20陽性慢性淋巴球性白血病患患的治療用藥。

肉芽腫性血管炎(Granulomatosis with Polyangiitis, GPA)(Wegener's肉芽腫症)及類微多發性血管炎(Microscopic Polyangiitis, MPA)

莫須瘤(MabThera)與葡萄糖皮質素(glucocorticoids)併用，適用於治療成人之肉芽腫性血管炎(GPA，亦稱為韋格納肉芽腫症)及類微多發性血管炎(MPA)。

2.2 用法用量

一般

莫須瘤(MabThera)應在備有可立即取用之完善復甦設備的環境中，並且在有經驗的醫療專業人員嚴密監督下，經由專用的注射管線靜脈輸注授予。

不可以靜脈推注(i.v. push or bolus)的方式授予配製好的輸注溶液(見4.2使用、操作及處置之特殊指示)。

標準劑量

低惡度或濾泡性非何杰金氏淋巴瘤(Low-grade or Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL))

每次在輸注莫須瘤(MabThera)前應該給予前置用藥(primedication)，包括止痛劑/解熱劑(例如paracetamol)及抗組織胺(例如diphenhydramine)。

在輸注前也應考慮授予葡萄糖皮質素(glucocorticoids)做為前置用藥，特別是在授予莫須瘤(MabThera)時未合併使用含類固醇化學療法的情況下。

起始的治療

莫須瘤(MabThera)單一療法的建議成人劑量為375 毫克/平方公尺體表面積(BSA)，靜脈輸注給予(見“第一次輸注”及“後續輸注”各節)，每週一劑共四週。

莫須瘤(MabThera)和CVP (cyclophosphamide, vincristine and prednisolone)化學療法併用時的建議劑量為每個週期375毫克/平方公尺體表面積，共需要進行8個週期(21天/週期)，在每一個化療週期的第一天給予，給予的時間在靜脈注射CVP的葡萄糖皮質素(glucocorticoids)之後。

治療中劑量之調整

不建議降低莫須瘤(MabThera)劑量。當併用化學療法時，化療藥物標準劑量的調降原則應被應用。

第一次輸注

建議起始輸注速度為50毫克/小時；若無輸注相關毒性，之後每隔30分鐘可以50毫克/小時的量逐漸增加，至最大量400毫克/小時。

後續輸注

莫須瘤(MabThera)後續靜脈輸注可以100毫克/小時的速度開始，若無輸注相關毒性，每隔30分鐘以100毫克/小時的量逐漸增加，至最大量400毫克/小時。

復發後再治療

一開始對於莫須瘤(MabThera)有反應的病人，可再次以靜脈輸注方式給予375毫克/平方公尺體表面積的劑量，連續四週每週施打一次(請參考“再治療”，每週一劑共四劑)。

維持治療

先前未經治療的患者，在對誘導療法產生療效反應後，可使用莫須瘤(MabThera)做為維持治療用藥，用法為每2個月授予一次375毫克/平方公尺體表面積的劑量，直到出現病情惡化的現象，或至最長為期兩年(12次輸注)的治療期為止。

針對復發/頑固性的患者，在對誘導療法產生療效反應後，即可使用莫須瘤(MabThera)做為維持治療用藥，用法為每3個月授予一次375毫克/平方公尺體表面積的劑量，直到出現病情惡化的現象，或至最長為期兩年的治療期為止。

瀰漫性大型B細胞非何杰金氏淋巴瘤(Diffuse Large B-cell NHL)

每次在輸注莫須瘤(MabThera)前應該給予前置用藥(primedication)，包括止痛劑/解熱劑(例如paracetamol)及抗組織胺(例如diphenhydramine)。

在輸注前也應考慮授予葡萄糖皮質素(glucocorticoids)做為前置用藥，特別是在授予莫須瘤(MabThera)時未合併使用含類固醇化學療法的情況下。

莫須瘤(MabThera)應與CHOP (cyclophosphamide、doxorubicin、prednisone與vincristine)化學療法合併使用。莫須瘤(MabThera)的建議劑量是375毫克/平方公尺體表面積，共需要進行8個週期，在每次化療週期的第一天，靜脈注射CHOP的葡萄糖皮質素成分(glucocorticoid)之後授予。CHOP的其他組成應在莫須瘤(MabThera)注射後授予。

治療中劑量之調整

不建議降低莫須瘤(MabThera)劑量。當併用化學療法時，化療藥物標準劑量的調降原則應被應用。

第一次輸注

建議起始輸注速度為50毫克/小時；若無輸注相關毒性，之後每隔30分鐘可以50毫克/小時的量逐漸增加，至最大量400毫克/小時。

後續輸注

莫須瘤(MabThera)後續靜脈輸注可以100毫克/小時的速度開始，若無輸注相關毒性，每隔30分鐘以100毫克/小時的量逐漸增加，至最大量400毫克/小時。

慢性淋巴球性白血病(Chronic Lymphocytic Leukaemia (CLL))

每次在輸注莫須瘤(MabThera)前應該給予前置用藥(primedication)，包括止痛劑/解熱劑(例如paracetamol)及抗組織胺(例如diphenhydramine)。

在輸注前也應考慮授予葡萄糖皮質素(glucocorticoids)做為前置用藥，特別是在授予莫須瘤(MabThera)時未合併使用含類固醇化學療法的情況下。

對CLL患者，建議在治療前48小時即開始補充適量的水份，並授予尿酸合成抑制劑(uricostatics)，藉以降低出現腫瘤溶解症候群的風險。對淋巴球計數>25x10⁹/公升的CLL患者，建議在即將輸注莫須瘤(MabThera)之前先靜脈注射prednisone/prednisolone 100毫克，藉以降低急性輸注反應及(或)細胞激素釋出症候群的發生率與嚴重度。

與化學療法併用於先前未接受治療及復發的病人治療時，莫須瘤(MabThera)的建議劑量為於第一個治療週期的第1天授予375毫克/平方公尺體表面積，接著於後續各個治療週期的第1天授予500毫克/平方公尺體表面積，每28天一次，共須進行6個週期(見3.1.2臨床/療效研究)。應於輸注莫須瘤(MabThera)之後再施行化學療法。

治療中劑量之調整

不建議降低莫須瘤(MabThera)劑量。當併用化學療法時，化療藥物標準劑量的調降原則應被應用。

第一次輸注

建議起始輸注速度為50毫克/小時；若無輸注相關毒性，之後每隔30分鐘可以50毫克/小時的量逐漸增加，至最大量400毫克/小時。

後續輸注

莫須瘤(MabThera)後續靜脈輸注可以100毫克/小時的速度開始，若無輸注相關毒性，每隔30分鐘以100毫克/小時的量逐漸增加，至最大量400毫克/小時。

類風濕性關節炎(Rheumatoid Arthritis)

每次在輸注莫須瘤(MabThera)前應該給予前置用藥(primedication)，包括止痛劑/解熱劑(例如paracetamol)及抗組織胺(例如diphenhydramine)。

在輸注前也應授予葡萄糖皮質素(glucocorticoids)做為前置用藥以降低輸注相關反應的頻率與嚴重度。在每次開始輸注莫須瘤(MabThera)的30分鐘之前，病患應先完成靜脈注射100毫克的methylprednisolone (見2.4警語及注意事項)。

莫須瘤(MabThera)對類風濕性關節炎的一個療程共含兩次靜脈輸注，每次輸注500-1,000毫克。莫須瘤(MabThera)的建議劑量為靜脈輸注500-1,000毫克，再於2週後第2次靜脈輸注500-1,000毫克。

在距前次療程結束後24週時，應依據殘存的或疾病活性DAS28-ESR是否回升到2.6以上(治療直到症狀緩解)，評估再接受後續療程治療的需要(見3.1.2類風濕性關節炎的臨床/療效研究)。病患若需接受後續療程治療，其間隔應勿短於16週。於臨床試驗中，大部分患者都是在前一療程的24到28週之後才需接受進一步治療。

各療程中的第一次輸注

建議起始輸注速度為50毫克/小時；若無輸注相關毒性，在最初的30分鐘之後，可每隔30分鐘以50毫克/小時的幅度提高輸注速度，但最高不可超過400毫克/小時。

各療程中的第二次輸注

後續的莫須瘤(MabThera)劑量可以100毫克/小時的起始速度進行輸注，若無輸注相關毒性，然後每隔30分鐘以100毫克/小時的幅度提高輸注速度，但最高不可超過400毫克/小時。

肉芽腫性血管炎(GPA)(Wegener's肉芽腫症)及類微多發性血管炎(MPA)

每次在輸注莫須瘤(MabThera)前應該給予前置用藥(primedication)，包括止痛劑/解熱劑(例如paracetamol)及抗組織胺(例如diphenhydramine)。

莫須瘤(MabThera)用於治療肉芽腫性血管炎(GPA)及類微多發性血管炎(MPA)的建議劑量為375毫克/平方公尺體表面積，以靜脈輸注方式給藥，每週一次，共治療4週。目前尚未建立莫須瘤用於後續療程之療效及安全性。

若有重度的血管炎症狀，建議授予每天靜脈注射Methylprednisolone 1,000毫克1-3天，後續授予每天口服prednisone 1毫克/公斤(每天勿超過80毫克，依臨床需要調降劑量)。此治療應於莫須瘤(MabThera)起始治療時或開始使用莫須瘤(MabThera)之前14天內授予，且可在莫須瘤(MabThera)治療期間及治療結束後持續授予。

第一次輸注

建議起始輸注速度為50毫克/小時；若無輸注相關毒性，之後每隔30分鐘可以50毫克/小時的量逐漸增加，至最大量400毫克/小時。

後續輸注

莫須瘤(MabThera)後續靜脈輸注可以100毫克/小時的速度開始，若無輸注相關毒性，每隔30分鐘以100毫克/小時的量逐漸增加，至最大量400毫克/小時。

對於患有肉芽腫性血管炎(GPA)及類微多發性血管炎(MPA)的患者，建議在莫須瘤(MabThera)治療期間及治療結束後至少6個月，適當地進行預防肺炎囊蟲炎(Pneumocystis jiroveci pneumonia)的措施。

2.2.1 特殊劑量指示

孩童與青少年

尚未建立莫須瘤(MabThera)對小兒科病人的安全性和有效性。

老年人

對老年病患(>65歲)，並不須調整劑量。

2.3 禁忌

已知對rituximab及此產品的任何賦形劑或鼠類蛋白質過敏的病人禁用莫須瘤(MabThera)。

2.4 警語與注意事項

2.4.1 一般

為了加強追蹤生物製劑的使用，所給予生物製劑的商品名應清楚記載於病人檔案中。

非何杰金氏淋巴瘤與慢性淋巴球性白血病患者

輸注相關反應

莫須瘤(MabThera)會發生輸注相關反應(infusion-related reaction)，可能和細胞激素(cytokines)及/或其它化學媒介物(chemical mediators)的釋放有關。細胞激素釋放症候群(cytokine release syndrome)在臨床以上可能無法和急性過敏反應作區別。莫須瘤(MabThera)上市後曾經有引發嚴重輸注相關反應而致死的報告，嚴重的輸注相關反應通常在開始第一次輸注莫須瘤(MabThera)後30分鐘-2小時內出現，反應的徵狀除了出現發燒、畏寒、寒顫、低血壓、蕁麻疹、血管性水腫以及其他症狀之外(見2.6不良反應)，也會出現肺部症狀。在某些情況下還會發生肺腫以及體腫溶解症候群的特徵。高腫瘤負荷(high tumor burden)或循環惡性細胞數目很高(>25x10⁹/公升)例如罹患慢性淋巴球性白血病(CLL)與被套細胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma)的

病人，發生嚴重輸注相關反應的風險可能較高。

輸注反應症狀通常會在中斷注射後出現可逆性反應。一般建議使用diphenhydramine與acetaminophen治療輸注相關症狀，有時病人可能需要支氣管擴張劑或靜脈注射生理食鹽水等額外治療。當症狀完全解除之後，多數情況下可以將點滴速率降低50%後(如從每小時100毫克降低至每小時50毫克)重新開始注射。多數經歷不具生命威脅性輸注相關反應的病人已能完成整個莫須瘤(MabThera)療程。於微候與症狀完全消退之後再對患者進行進一步治療的結果顯示，患者極少重複出現嚴重的輸注相關反應。循環惡性細胞數目很高(>25x10⁹/公升)或高腫瘤負荷(high tumor burden)例如罹患慢性淋巴球性白血病(CLL)與被套細胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma)的病人，發生嚴重輸注相關反應的機會較高，因此應該以非常小心的方式進行莫須瘤(MabThera)治療。這些病人在第一次靜脈輸注期間必須受到嚴密的監測，而且應考慮在這些病人第一次輸注時應特別降低靜脈輸注速率，或是當白血球數仍>25x10⁹/公升時，在第一個治療週期及後續任何治療週期將劑量分成兩天授予。

過敏反應/過敏性反應

曾有患者在靜脈注射授予蛋白質製劑之後發生過敏性反應及其它過敏反應的報告。應隨時備安腎上腺素、抗組織胺及葡萄糖皮質素，以便萬一患者對莫須瘤(MabThera)產生過敏反應時可立即使用。

肺臟相關事件

曾經發生的肺臟相關事件包括組織缺氧、肺浸潤、以及急性呼吸衰竭。這些事件有些會先出現嚴重的支氣管痙攣與呼吸困難症狀。有些病例的症狀會隨時間而惡化，有些則會出現好轉的現象，然後又出現臨床惡化的現象。因此，對發生肺臟相關事件或其它嚴重輸注相關症狀的患者，應予以嚴密監視，直到發生的症狀完全消退為止。有肺功能不全病史的患者，或是併有肺腫瘤浸潤現象的患者，治療成效不佳的風險可能會較高，並且應特別小心治療。急性呼吸衰竭可能伴隨的事件，如在胸部X光可看到肺間質浸潤或水腫。此症候群經常在開始第一次輸注的第1或第2小時內出現。發生嚴重肺部症狀的病人應該立即停止輸注(見2.2用法用量)，而且應該接受積極的症狀治療。

腫瘤快速溶解

莫須瘤(MabThera)會促使良性及惡性的CD20陽性細胞出現快速溶解的現象。曾有循環中之惡性淋巴瘤細胞過高的病人在第一次輸注莫須瘤(MabThera)之後出現與腫瘤溶解症候群(tumor lysis syndrome，TLS)一致之微候與症狀(如高尿酸血症、高血鉀症、低血鈣症、高血磷症、急性腎衰竭、乳酸脫氫酶升高)的報告。對於發生腫瘤快速溶解之風險的患者(如高腫瘤負荷或循環惡性腫瘤細胞數過高(>25x10⁹/公升)的患者，例如患有CLL及被套細胞淋巴瘤<mantle cell lymphoma>的患者)，應考慮進行TLS預防治療。這些患者應接受嚴密的追蹤，並進行適當的實驗室數值監測。對出現腫瘤快速溶解之微候與症狀的患者，應施以適當的治療。有少數病例曾在微候與症狀經過治療完全消退之後，於合併採取TLS預防療法的情況下繼續使用莫須瘤(MabThera)治療。

嚴重黏膜皮膚反應

使用莫須瘤(MabThera)治療的病人可能出現黏膜皮膚反應，某些案例會導致死亡。這些反應包括有副腫瘤天皰瘡(paraneoplastic pemphigus)、史蒂芬-強生症候群(Stevens-Johnson syndrome)、苔癬樣皮膚炎(lichenoid dermatitis)、囊泡形皮膚炎(vesiculobullous dermatitis) 以及毒性表皮溶解反應(toxic epidermal necrolysis)。這些反應在暴露於莫須瘤(MabThera)後約1到13週不等開始出現。病人發生嚴重黏膜皮膚反應時應停止使用莫須瘤(MabThera)。發生嚴重黏膜皮膚反應的病人再投與莫須瘤(MabThera)的安全性目前尚未確立。

心血管

由於在莫須瘤(MabThera)輸注時可能發生低血壓，因此在治療前12小時及輸注期間，應考慮停用抗高血壓藥物。已知以莫須瘤(MabThera)治療的病人曾經發生心絞痛或是心律不整(例如心房震顫及纖維顫動)，心臟衰竭或心肌梗塞，因此，有心臟病史的病人應嚴密監測。

腎臟

患有非何杰金氏淋巴瘤的病人在投與莫須瘤(MabThera)後可能發生嚴重(包括死亡)的腎毒性。臨床試驗中曾有發生腫瘤溶解症候群(tumor lysis sydrome)的病人以及患有非何杰金氏淋巴瘤的病人在併用cisplatin治療後出現腎毒性。使用莫須瘤(MabThera)併用cisplatin並非核准的治療法。應密切監控腎衰竭的徵兆，當病人發生血清肌酐上升或少尿時即停止使用莫須瘤(MabThera)。

腸阻塞與穿孔

病人接受莫須瘤(MabThera)併用化學療法可能發生腹瀉、腸阻塞與穿孔，在某些案例會導致死亡。在上市後的報告中顯示，患有非何杰金氏淋巴瘤的病人確認發生腸胃穿孔的平均時間為6天(範圍1-77天不等)。當病人抱怨腹痛時，應執行徹底的診斷評估並且開始適當的治療。

血球計數監測

雖然莫須瘤(MabThera)單一療法不具骨髓抑制作用，當考慮對嗜中性白血球數小於1.5x10³/公升，和/或血小板數小於75x10³/公升的病人進行治療時，因臨床經驗有限，故應特別注意。莫須瘤(MabThera)用於進行自體骨髓移植的病人和在有不能骨髓功能降低的病人中並沒有引起骨髓毒性。

在莫須瘤(MabThera)單一治療時，應考慮定期測量全血球計數包括血小板數。當莫須瘤(MabThera)併用CHOP或CVP化療時，應根據一般醫療操作定期測量全血球計數。

感染

使用莫須瘤(MabThera)為基礎的治療期間，直到完成治療後一年內，可能發生嚴重(包括死亡)的細菌、真菌以及新的或復發的病毒感染。新的或復發的病毒感染包括有巨細胞病毒(cytomegalovirus)、單純皰疹病毒(herpes simplex virus)、微小病毒B19 virus(parvovirus B19)、水痘帶狀皰疹病毒(varicella zoster virus)、西尼羅病毒(West Nile virus)、以及B型與C型肝炎。嚴重感染時應停用莫須瘤(MabThera)並且開始適當的抗感染治療。

B型肝炎病毒(HBV)的再活化

使用莫須瘤(MabThera)治療的病人，可能發生B型肝炎病毒(HBV)再活化而造成猛爆性肝炎、肝衰竭及死亡。血液腫瘤患者診斷出肝炎的中位數時間約為開始使用莫須瘤(MabThera)的4個月後以及最後一次輸注之後約一個月。

開始使用莫須瘤(MabThera)治療前，應對所有病患進行B型肝炎篩檢。在莫須瘤(MabThera)治療期間及治療後數個月內，應嚴密監測B型肝炎帶原者及有B型肝炎病史的病患的B型肝炎活化感染的臨床及實驗室徵兆。當病人發生病毒性肝炎時應停用莫須瘤(MabThera)以及任何併用的化學療法，並且開始適當的治療包括抗病毒療法。有關HBV再活化後產生肝炎的病人重新使用莫須瘤(MabThera)的安全性，目前並未有充足的數據。

進行性多發性腦白質病(PML)

在使用莫須瘤(MabThera)治療NHL和CLL的經驗中，曾有發生進行性多發性腦白質病的病例報告。(見2.6不良反應和2.6.2上市後經驗)。其中大部份的患者都是在合併化學療法的情況下接受莫須瘤(MabThera)的治療，或是做為造血幹細胞移植治療的一部份。治療NHL和CLL患者的醫師在對通報出現神經症狀的患者進行鑑別診斷時，應考慮發生PML的可能性，並應視臨床需要向神經科醫師諮詢。

免疫接種

在莫須瘤(MabThera)治療後，對施予活病毒疫苗之安全性尚未加以研究，不建議接種活病毒疫苗。

接受莫須瘤(MabThera)治療的病患可以接種死病毒疫苗，但對死病毒疫苗的反應率可能會降低。在一項非隨機分配的臨床試驗中，接受莫須瘤(MabThera)單一治療的復發性低惡度非何杰金氏淋巴瘤病患對疫苗接種的反應率較健康未接受治療的控制組低(破傷風抗原(tetanus recall antigen)(16% vs 81%)及腮孔螺血藍蛋白新抗原(Keyhole Limpet Haemocyanin neoantigen, KLH)(4% vs 76%，當評估基準為抗體濃度增加2倍以上時))。

針對一些抗原(肺炎雙球菌、A型流感病毒、腮腺炎、德國麻疹及水痘)的治療前平均抗體濃度可維持於莫須瘤(MabThera)治療後至少六個月。類風濕性關節炎(Rheumatoid Arthritis)、肉芽腫性血管炎(GPA)(Wegener's肉芽腫症)及類微多發性血管炎(MPA)患者使用莫須瘤(MabThera)治療類風濕性關節炎、肉芽腫性血管炎與類微多發性血管炎以外之自體免疫疾病的療效與安全性目前尚未確立。

輸注相關反應

使用莫須瘤(MabThera)時會伴隨出現輸注相關反應(IRRs)，這些反應可能和細胞激素及/或其它化學媒介物釋出有關。每次在輸注莫須瘤(MabThera)前應該給予前置給藥(primedication)，包括止痛劑/解熱劑及抗組織胺。在類風濕性關節炎患者，每次在輸注莫須瘤(MabThera)前也應授予葡萄糖皮質素(glucocorticoids)做為前置用藥以降低輸注相關反應的發生率與嚴重度。(見2.2用法用量及2.6不良反應)。

在RA患者大部份臨床試驗中通報的輸注相關事件的嚴重度都是輕至中度的反應。在上市後的使用曾有嚴重輸注相關反應最後導致死亡的報告(見2.6.2 上市後經驗，類風濕性關節炎)。密切監控先前患有心臟疾病的病患以及先前曾發生心肺不良反應的病患。最常見的症狀是頭痛、搔癢、喉嚨刺激感、紅暈、紅疹、蕁麻疹、高血壓及發燒。一般而言，病患在任何一個治療週期的第一個輸注時發生輸注反應的比率較之後的第二個輸注高。病患對後續莫須瘤(MabThera)輸注的耐受性起始輸注佳。低於1%的病患發生嚴重輸注相關反應，其中大部分是發生在第一個治療週期的第一個輸注時(見2.6不良反應)。發生此類反應的病患比例會隨後續的輸注而降低。在降低莫須瘤(MabThera)的輸注速率或中斷輸注，並授予解熱劑、抗組織胺，偶爾可能必須授予氧氣、靜脈注射生理食鹽水或支氣管擴張劑，以及於必要時授予葡萄糖皮質素之後，這些輸注相關反應通常可逆轉。視輸注相關反應的嚴重程度以及所需的介入治療來決定應暫時性或永久性停用莫須瘤(MabThera)。當症狀完全解除之後，大部份的病例都可在將輸注速率降低50%的情況下(例如從100毫克/小時降低至50毫克/小時)恢復輸注。

臨床試驗中，GPA與MPA患者所發生的輸注相關反應與在RA患者所觀察到的反應相似(見2.6不良反應，肉芽腫性血管炎(Wegener's肉芽腫症)及類微多發性血管炎)。由於GPA與MPA患者以莫須瘤(MabThera)治療時會併用高劑量的葡萄糖皮質素(glucocorticoids)(見2.2用法用量)，可能可以降低輸注相關反應的發生率與嚴重度(見上文有關RA患者之資訊)

過敏反應/過敏性反應

對患者靜脈注射蛋白質之後，曾有發生過敏性反應及其它過敏反應的報告。因此應隨時備安腎以治療過敏反應的藥物，如腎上腺素和葡萄糖皮質素，以便萬一在授予莫須瘤(MabThera)期間發生過敏反應時可立即使用。

心血管

由於輸注莫須瘤(MabThera)期間可能會發生低血壓的現象，因此應考慮在開始輸注莫須瘤(MabThera)的12小時前停用抗高血壓藥物。

在使用莫須瘤(MabThera)治療的患者中，曾有發生心絞痛、心律不整(如心房撲動及纖維顫動)、心臟衰竭或心肌梗塞的報告。因此，對有心臟病史的患者，應予以嚴密監測(見上文有關輸注相關反應)。

感染

使用莫須瘤(MabThera)治療的期間，

群耗竭的現象。目前並未曾在臨床試驗中研究過母體接觸過莫須瘤(MabThera)之人類新生兒體內的B細胞濃度。目前尚無足夠且控制良好的孕婦研究資料，不過，在懷孕期間接觸過rituximab之母親所生下的嬰兒中，曾有一些發生暫時性B細胞耗竭及淋巴球減少症的報告。因此不可對孕婦投予莫須瘤(MabThera)，除非可能的效益超過潛在的風險。在使用莫須瘤(MabThera)治療期間及之後12個月內，產齡婦女應使用有效的避孕方法。

2.5.2 授乳婦女

Rituximab是否分泌於母乳中尚未得知。然而，既然母體的免疫球蛋白IgG會進入母乳中，不應給予授乳婦女莫須瘤(MabThera)。

2.5.3 兒科使用

尚未建立莫須瘤(MabThera)對小兒科病人的安全性和有效性。使用莫須瘤(MabThera)治療的兒童患者曾觀察到有低丙種球蛋白血症(hypogammaglobulinaemia)，有些案例嚴重且需要長期免疫球蛋白替代治療。小兒科病人長期B細胞耗竭的後果仍是未知。

2.6 不良反應

2.6.1 臨床試驗

血液腫瘤學臨床試驗中的使用經驗

莫須瘤(MabThera)單獨使用或與化學療法併用時的藥物不良反應(ADRs)發生頻率如以下各表所列，並且都是源自臨床試驗的資料。這些藥物不良反應都是發生於單組試驗，或是在至少一項重要隨機分組臨床試驗中的發生率和對照組相差至少2％以上。藥物不良反應乃是以見於任一重要臨床試驗中的最高發生率為標準列入以下各表中的適當欄位。各個發生頻率分欄中的藥物不良反應乃是依照其嚴重程度由重往輕列出。發生頻率的定義分別為極常見≥1/10、常見≥1/100至<1/10、以及不常見≥1/1,000至<1/100。

莫須瘤(MabThera)單一療法/維持治療

下表中的藥物不良反應係以總共涵蓋356位低惡度或濾泡性淋巴瘤患者之單組研究的資料為基礎，其中大多數患者都是每週單獨使用一次莫須瘤(MabThera)做為非何杰金氏淋巴瘤的治療或再治療用藥(進一步的細節請見第3.1.2節臨床/療效研究)。此表也收錄了671位對最初之R-CHOP、R-CVP或R-FCM的治療產生反應後再使用莫須瘤(MabThera)進行維持治療達2年之濾泡性淋巴瘤患者中的藥物不良反應資料(進一步的細節請見第3.1.2節臨床/療效研究)。這些藥物不良反應係見於以莫須瘤(MabThera)單一療法治療長達12個月之後以及以莫須瘤(MabThera)進行維持治療1個月之後的報告。

系統器官類別	極常見 (≥10%)	常見 (≥1%、<10%)	不常見 (≥0.1%、<1%)
感染與寄生蟲侵染	細菌感染、病毒感染	敗血症、 ^a 肺炎、 ^a 發燒性感染、 ^a 帶狀皰疹、 ^a 呼吸道感染、 ^a 黴菌感染、病因不明的感染	
血液與淋巴系統異常	嗜中性白血球減少症、白血球減少症	貧血、血小板減少症	凝血相關病患、暫時性再生不能性貧血、溶血性貧血、淋巴結病變
免疫系統異常	血管性水腫	過敏	
代謝營養異常		高血糖、體重減輕、末梢水腫、臉部水腫、乳酸脫氫酶(LDH)增加、低血鈣	
精神異常			憂鬱症、神經緊張
神經系統異常		感覺異常、感覺遲鈍、痙攣不安、失眠、血管攣攣、暈眩、焦慮	味覺異常
眼睛異常		流淚異常、結膜炎	
耳朵及內耳異常		耳鳴、耳痛	
心臟異常		^a 心肌梗塞、 ^a 心律不整、 ^a 心房纖維顫動、心跳過快、 ^a 心臟疾患	^a 左心室衰竭、 ^a 上室性頻脈、 ^a 心室頻脈、 ^a 心絞痛、 ^a 心肌梗塞、 ^a 心搏徐緩
血管異常		高血壓、姿勢性低血壓、低血壓	
呼吸系統、胸腔及縱膈異常		支氣管痙攣、呼吸疾病、胸膈、呼吸困難、咳嗽、鼻炎	氣喘、阻塞性細支氣管炎、肺部異常、組織缺氧
胃腸道異常	噁心	嘔吐、腹瀉、腹脹、吞嚥困難、口乾、便秘、消化不良、腹食、喉嚨不適	腹部脹大
皮膚及皮下組織異常	搔癢、皮疹	蕁麻疹、 ^a 禿髮、出汗、盜汗	
肌肉骨骼、結締組織及骨骼異常		肌張力過高、肌痛、關節痛、背痛、頸部疼痛、疼痛	
全身性疾患與投藥部位症狀	發燒、寒顫、無力、頭痛	腫痛痛、潮紅、不適、感冒症候群	輸注部位疼痛
檢查發現	IgG濃度降低		

各種不良反應的發生頻率係以所有等級(包括輕度至重度)的反應為計算基礎，但有「+」記號的不良反應則僅以嚴重反應(≥第3級NCI一般毒性標準)為計算基礎。此表僅列出在任一試驗中所觀察到的最高發生頻率。

合併使用莫須瘤(MabThera)與化學療法治療NHL與CLL

下表所列的藥物不良反應係以對照性臨床試驗中之莫須瘤(MabThera)組的數據為基礎，但僅列出在單一療法/維持治療中所見者以外的藥物不良反應，以及(或)被列入較高之發生頻率分組的藥物不良反應：202位使用R-CHOP治療的瀰漫性大型B細胞淋巴瘤(DLBCL)患者，234位與162位分別使用R-CHOP或R-CVP治療的濾泡性淋巴瘤患者，以及397位合併使用莫須瘤(MabThera)與fludarabine及cyclophosphamide(R-FC)治療的未曾接受過治療之CLL患者及274位復發/頑固性CLL患者(進一步的細節請見第3.1.2節臨床/療效研究)。

表2. 使用R-CHOP治療DLBCL (N=202)、使用R-CHOP治療濾泡性淋巴瘤(N=234)、使用R-CVP治療濾泡性淋巴瘤(N=162)、使用R-FC治療未曾接受過治療的(N=397)或復發/頑固性(N=274)慢性淋巴球性白血病患者中的嚴重藥物不良反應摘要

系統器官類別	極常見 (≥10%)	常見 (≥1%、<10%)
感染與寄生蟲侵染	支氣管炎	急性支氣管炎、鼻竇炎、B型肝炎 ^a

血液與淋巴系統異常	嗜中性白血球減少症 ^a ，發燒性嗜中性白血球減少症，血小板減少症	全血球減少症、顆粒性白血球減少症
皮膚及皮下組織異常	禿髮	皮膚疾病
全身性異常與投藥部位症狀		疲倦、顫抖

^a包括再活化及原發性感染；依R-FC療法在復發/頑固性CLL的頻率。發生頻率僅以嚴重反應(定義為≥第3級NCI一般毒性標準)為計算基礎，只有報告在任何臨床試驗中所觀察到頻率最高者^a先前未曾接受過治療或復發/頑固性的慢性淋巴球性白血病患者，在完成一次R-FC療程後發生延長的及/或延遲發生的嗜中性白血球減少症。

下列不良事件亦曾見於報告，但其在莫須瘤(MabThera)組中的發生率和對照組相當(兩組間的差異<2%)或較低：血液毒性、嗜中性白血球減少性感染症、尿道感染、敗血性休克、肺部重疊感染、植入物感染、葡萄球菌敗血症、肺炎感染、下肢水腫、肺水腫、心臟衰竭、感覺異常、靜脈血栓、鼻黏膜發炎、類流感症狀、流感病毒、心臟射出分率異常、發燒、整體身體健康狀況惡化、跌倒、多重器官衰竭、腋窩深部靜脈血栓、血液培養呈陽性反應、糖尿病控制不良。

在相當的族群中，莫須瘤(MabThera)與其他化學療法(如MCP、CHVP-IFN)併用時的安全性概況和莫須瘤(MabThera)與CVP、CHOP或FC併用時所見的安全性概況大致相同。

特定嚴重藥物不良反應之進一步資訊

輸注相關反應

單一療法—4週的治療

在臨床試驗中有超過50%的病患被報告有疑似為輸注相關反應的症狀及徵兆，且大部分是在第一次輸注後所觀察到。曾有在輸注莫須瘤(MabThera)時發生低血壓、發燒、寒顫、僵硬、蕁麻疹、支氣管痙攣、舌頭或喉嚨腫脹感(血管性水腫)、噁心、疲倦、頭痛、搔癢、呼吸困難、鼻炎、嘔吐、潮紅、以及病灶部位疼痛的報告，並且被視為輸注相關綜合症狀的一部份。也觀察到有腫瘤溶解症候群的一些特徵。

長達2年的維持治療(NHL)

有41%的患者出現意味發生輸注相關反應並被歸類為全身性疾患的非嚴重性徵候與症狀(主要為無力、發燒、類流感症狀、疼痛)，並有7%的患者發生免疫系統疾患(過敏)。發生嚴重輸注相關反應的病患比例<1%。

合併療法(以R-CVP治療NHL；以R-CHOP治療DLBCL，以R-FC治療CLL)

在合併使用rituximab與化學療法的第一個治療週期中，發生嚴重輸注相關反應的病患比例達12%。輸注相關徵候的發生率在後續輸注中已大幅度下降，且到第八個治療週期時已降至不到1%的病人。其他通報的反應為消化不良、皮疹、高血壓、心跳過快、腫瘤溶解症候群的特徵。也有心肌梗塞、心房纖維顫動、肺水腫及急性可逆性血小板減少症的個案報告。

感染

以單一療法治療4週

莫須瘤(MabThera)會誘使70%至80%的患者出現B細胞耗竭的現象，但只有極少數的患者出現血清免疫球蛋白減少的現象。在不考慮因果關係所做的評估，356位患者中有30.3%發生細菌、病毒、黴菌以及原因不明的感染事件。有3.9%的患者發生嚴重感染事件(第3或4級)，包括敗血症。

長達2年的維持治療(NHL)

在觀察組中，發生第1至4級感染的病患比例為25%，在莫須瘤(MabThera)治療組則為45%，並有3%的觀察組患者和11%接受莫須瘤(MabThera)維持治療的患者發生(第3/4級)感染。在莫須瘤(MabThera)治療組中之發生率≥1%的嚴重感染包括肺炎(2%)、呼吸道感染(2%)、發燒性感染(1%)、以及帶狀皰疹(1%)。有許多的感染病例(含所有等級)並未明確指出或分離出其感染物質，不過，在獲得確認的感染物質中，最常見於報告的致病物質為細菌(觀察組2%，莫須瘤[MabThera]治療組10%)、病毒(觀察組7%，莫須瘤[MabThera]治療組11%)、以及黴菌(觀察組2%，莫須瘤[MabThera]治療組4%)。在2年維持治療期間，並無任何發生感染相關蓄積毒性的報告。

在一個第三期臨床試驗的資料，在NHL病患之中有兩個致命的進行性多發性腦白質病(PML)病例發生於疾病惡化再治療後。(見第2.4警語與注意事項)。

合併療法(以R-CVP治療NHL；以R-CHOP治療DLBCL，以R-FC治療CLL)

在R-CVP試驗中，兩個治療組在治療期間與試驗治療結束後28天內發生感染或寄生蟲侵染的整體病患比例大致相當(R-CVP治療組為33%，CVP治療組為32%)。最為常見的感染症為上呼吸道感染，在R-CVP治療組中的發生率為12.3%，在CVP治療組中則為16.4%。在接受R-CVP治療的患者中，嚴重感染的發生率為4.3%，在接受ATC治療的患者中則為4.4%。在這項試驗期間並未出現任何具生命威脅性的感染症。在R-CHOP試驗中，R-CHOP治療組發生第2至第4級感染的整體病患比例為45.5%，CHOP治療組則為42.3%。第2至第4級的黴菌感染在R-CHOP治療組中較為常見(4.5%，在CHOP治療組中則為2.6%)；此差異乃是治療期間局部念珠菌感染症的發生率較高所致。在R-CHOP治療組中，第2至第4級帶狀皰疹的發生率(4.5%)要比CHOP治療組(1.5%)高。在R-CHOP治療組中，發生第2至第4級感染症及(或)發燒性嗜中性白血球減少症的病患比例為55.4%，在CHOP治療組中則為51.5%。發燒性嗜中性白血球減少症(亦即未同時發生經過確認之感染症者)的報告僅見於治療期間，在R-CHOP治療組中的發生率為20.8%，在CHOP治療組中則為15.3%。

在CLL患者中，在第一線治療組(R-FC治療組為18%，FC治療組為17%)及在復發/頑固性部分治療組(R-FC治療組為19%，FC治療組為18%)兩個治療組於治療期間與試驗治療結束後28天內發生第3或第4級感染症의整體病患比例大致相當。第3或第4級B型肝炎感染(再活化及原發性感染)之發生率在R-FC組為2%，在FC組則為0%。

血液學事件

以單一療法治療4週

有4.2%的患者發生嚴重(第3與第4級)嗜中性白血球減少症，有1.1%的患者發生嚴重貧血，並有1.7%的患者發生嚴重血小板減少症。

長達2年的維持治療(NHL)

在莫須瘤(MabThera)治療組中，第3-4級白血球減少症(觀察組2%，莫須瘤[MabThera]治療組5%)與第3-4級嗜中性白血球減少症(觀察組4%，莫須瘤[MabThera]治療組10%)的發生率都要高於觀察組。第3至4級血小板減少症的發生率(觀察組1%，莫須瘤[MabThera]治療組<1%)是低的。在結束莫須瘤(MabThera)誘導治療後，有B細胞回復資料的病患，大約有一半需12個月或更長的時間，使其B細胞濃度回到正常值。

合併療法(以R-CVP治療NHL；以R-CHOP治療DLBCL，以R-FC治療CLL)

在莫須瘤(MabThera)合併使用化學療法的臨床試驗治療療程中，相較於單獨使用化學療法，合併療法通常較頻繁被報告發生第3/4級白血球減少症(R-CHOP 88% vs. CHOP 79%、R-FC 23% vs. FC 12%)、嗜中性白血球減少症(R-CVP 24% vs. CVP 14%、R-CHOP 97% vs. CHOP 88%，在先前未曾接受治療的慢性淋巴球性白血病中為R-FC 30% vs. FC 19%)、全血球減少症(在先前未曾接受治療的慢性淋巴球性白血病中為R-FC 3% vs. FC 1%)。然而，相較於單獨使用化學療法的病患，對於合併使用莫須瘤(MabThera)與化學療法的病患雖然其嗜中性白血球減少症發生率較高，但感染及寄生蟲侵染的發生率並無提高。在先前未曾接受治療以及復發/頑固型的慢性淋巴球性白血病(CLL)的臨床試驗中，在莫須瘤(MabThera)合併FC的組別中，已確立在接受治療後有一些發生嗜中性白血球減少症的時間延長或者是延遲發生的案例。在第3/4級的貧血或血小板減少症方面，兩個治療組間並未發現任何有意義的差異。在CLL第一線研究中，使用R-FC治療的患者有4%通報發生第3/4級的貧血，在接受FC治療的患者中則有7%，並且在R-FC治療組中有7%的患者通報發生第3/4級的血小板減少症，在FC治療組中則有10%。在復發/頑固性CLL試驗中，R-FC組有12%的病患通報發生第3/4級貧血不良事件，相較之下FC組則有13%；第3/4級血小板減少症不良事件之發生率，在R-FC組為11%的病患，相較之下FC組則為9%。

心血管事件

以單一療法治療4週

有18.8%的患者在治療期間通報發生心血管事件。最常見於報告的事件為低血壓和高血壓。已有在輸注莫須瘤(MabThera)期間發生第3或第4級的心律不整(包括心室頻

脈和上心室頻脈)及缺血症的報告。

長達2年的維持治療(NHL)

在第3至4級的心臟疾患方面，兩個治療組中的發生率大致相當。在觀察組中，發生心臟相關嚴重不良事件的病患比例為<1%，在莫須瘤(MabThera)治療組中則為3%：心房纖維顫動(1%)、心肌梗塞(1%)、左心室衰竭(<1%)、心肌梗塞(<1%)。合併療法(以R-CVP治療NHL；以R-CHOP治療DLBCL，以R-FC治療CLL)在R-CHOP試驗中，R-CHOP治療組中的第3和第4級心律不整(主要為上心室心律不整，如心跳過快和心房撲動/纖維顫動)的發生率(6.9%的病患)要比CHOP治療組(1.5%的病患)高。這些心律不整都是發生於輸注莫須瘤(MabThera)期間或是和患者的促發疾病有關，如發燒、感染、急性心肌梗塞或原先既有的呼吸道疾病和心血管疾病(見第2.4警語與注意事項)。在其它第3和第4級的心臟事件方面，包括心臟衰竭、心肌梗疾病和冠狀動脈疾病表徵，R-CHOP治療組與CHOP治療組中的發生率並無明顯差異。

在CLL試驗中，第3或第4級心臟異常的整體發生率無論在第一線試驗(R-FC組4%，FC組3%)或復發/頑固性試驗(R-FC組4%，FC組4%)都很低。

IgG濃度

長達2年的維持治療(NHL)

經過誘導治療之後，觀察組與莫須瘤(MabThera)治療組的中位IgG濃度皆低於正常值下限(LLN)(<7公克/公升)。觀察組的中位IgG濃度隨後又升高超過LLN，但在使用莫須瘤(MabThera)治療期間則維持固定不變。在莫須瘤(MabThera)治療組中，IgG濃度低於LLN的病患比例在2年治療期間皆為60%左右，在觀察組中則有降低的現象(2年後為36%)。

神經系統事件：

合併療法(以R-CVP治療NHL；以R-CHOP治療DLBCL，以R-FC治療CLL)

在治療期間，R-CHOP組中2%的病患，且皆為有心血管危險因子的病人，於第一次療程中發生血栓性栓塞的腦血管意外。其他血栓性栓塞事件的發生率在治療組間沒有差異。相反地，CHOP組有1.5%的病患發生腦血管病變，且全都發生在追蹤期。在CLL試驗中，第3或第4級神經系統疾病的整體發生率無論在第一線研究(R-FC治療組4%，FC治療組4%)和復發/頑固性研究(R-FC治療組3%，FC治療組3%)都很低。子群體研究對象

單一療法—4週的治療

老年病患(≥65歲)

就任何藥物不良反應以及第3與第4級的藥物不良反應而言，老年病患與較年輕之病患中的發生率都大致相當(任何藥物不良反應的發生率分別為88.3%和92.0%，第3與第4級ADR的發生率分別為16.0%和18.1%)。

合併療法

老年病患(≥65歲)

第3/4級血液及淋巴不良事件在未曾接受治療或復發/頑固性CLL的老年病患(≥65歲)之發生率較年輕病患高。

巨瘤症

在患有巨瘤症的患者中，第3與4級藥物不良反應的發生率要比未罹患巨瘤症的患者高(分別為25.6%與15.4%)。這兩組中的任何藥物不良反應發生率大致相當(巨瘤症患者92.3%，非巨瘤症患者89.2%)。

以單一療法進行再治療

在以進一步的莫須瘤(MabThera)療程進行再治療期間，發生任何藥物不良反應以及第3與第4級藥物不良反應的病患比例和在初次使用時發生任何藥物不良反應以及第3與第4級藥物不良反應的病患比例大致相當(任何藥物不良反應的發生率分別為95.0%和89.7%，第3與第4級藥物不良反應的發生率分別為13.3%和14.8%)。

類風濕性關節炎臨床試驗中的使用經驗

莫須瘤(MabThera)用於治療中重度輕度RA病患的安全性概況摘要如下。在所有暴露的族群中，超過3000位病患已接受至少一個治療療程，並接著為期6個月到5年的後續追蹤，其整體暴露相當於7198病患年；在後續追蹤期間，約有2300位病患接受過2個以上的治療療程。

表3所列的藥物不良反應是依據以安慰劑為對照組、四個多中心的RA臨床試驗資料。各試驗之間，使用莫須瘤(MabThera)的病患族群皆不同，從未使用過methotrexate(MTX)的早期治療RA病患，以MTX治療效果不彰的病患(MTX-IR)，到接受TNF抑制療法效果不彰(TNF-IR)的病患(進一步資料請見3.1.2臨床/療效研究)。除了methotrexate(10-25毫克/週)以外，病患接受2劑1000毫克或2劑500毫克的莫須瘤(MabThera)輸注，2劑之間的間隔為2週(見2.2用法用量-類風濕性關節炎)。表3所列的是發生率至少2%、與控制組相差至少2%的藥物不良反應，其呈現方式排除了劑量部分。表3中的頻率及註記係定義為非常常見(≥1/10)、常見(≥1/100到<1/10)及不常見(≥1/1,000到<1/100)。

系統組織分類	極常見	常見	不常見
感染及寄生蟲侵染	上呼吸道感染、泌尿道感染	支氣管炎、竇炎、腸胃炎、足癬	
免疫系統異常/一般異常及注射部位症狀	輸注相關反應	輸注相關反應：(高血壓、噁心、皮疹、發熱、搔癢、蕁麻疹、喉嚨不適、熱潮紅、低血壓、鼻炎、寒顫、心悸過速、疲勞、口咽疼痛、末梢水腫、紅斑)	輸注相關反應：(全身性水腫、支氣管痙攣、喘鳴、喉頭水腫、血管神經性水腫、全身性搔癢、過敏性反應、類過敏反應)
代謝及營養失調		高膽固醇血症	
神經系統異常	頭痛	感覺異常、偏頭痛、眩暈、坐骨神經痛	
皮膚及皮下組織異常		禿髮	
精神異常		憂鬱、焦慮	
腸胃道異常	消化不良、腹瀉、胃食道逆流、嘴潰瘍、上腹痛		
肌肉骨骼與結締組織異常	關節痛/肌肉骨骼痛、關節炎、骨質炎		

†此表係收錄莫須瘤(MabThera)治療組與安慰劑組間之發生率差異≥2%的所有事件

在所有暴露的族群中，其安全概況與在臨床試驗控制期間內所觀察到的一致，並無發現新的藥物不良反應。

多重療程

多重療程中的藥物不良反應概況和初次投藥後所見者類似。由於輸注相關反應、類風濕性關節炎惡化與感染都是在治療的前6個月較常發生，因此安全性概況隨著後續療程而獲得改善。

特定藥物不良反應之進一步資訊

輸注相關反應：

在臨床試驗中，接受莫須瘤(MabThera)之後最常出現的藥物不良反應為輸注相關反應。在3095位使用莫須瘤(MabThera)治療的病患中，有1077 (35%)位出現至少一次的輸注相關反應。這些輸注相關反應絕大部分屬於CTC等級1或2。臨床試驗中少於1% (14/3095位病人)的類風濕性關節炎病患在接受一次任何劑量的莫須瘤(MabThera)輸注之後發生嚴重的輸注相關反應。臨床試驗中並無輸注相關反應而導致死亡，也沒有CTC等級為4的輸注相關反應(見2.6.2上市後經驗，類風濕性關節炎)。CTC等級為3的事件以及因為輸注相關反應導致停藥的比例，皆隨著療程而減少，且在第3次療程以後鮮少發生。

初次輸注莫須瘤(MabThera)之後，有720/3095 (23%)的患者出現疑似急性輸注相關反應的徵兆或症狀(噁心、搔癢、發燒、蕁麻疹/皮疹、寒顫、發熱、發冷、打噴嚏、

血管神經水腫、喉嚨不適、咳嗽及支氣管痙攣，併有或未併有低血壓或高血壓）。事先靜脈注射授予葡萄糖皮質素可明顯降低這些事件的發生率與嚴重度(見2.4警語與注意事項，類風濕性關節炎)。

感染：

在接受莫須瘤(MabThera)治療的患者中，感染症的發生率約為每百病人年(patient year)約有97例。感染多為輕度到中度，且其中大部份都是上呼吸道感染和尿道感染。嚴重感染症(有些具致命性)的發生率為每百病人年約有4例。除了表3所列的藥物不良反應外，醫學上有報告的嚴重事件還包括發生率為1.9%的肺炎。

惡性腫瘤：

臨床研究顯示，接受莫須瘤(MabThera)治療之後的惡性腫瘤發生率(每百病人年有0.8例)都落在年齡性別條件相當的一般人口中的預期範圍之內。

肉芽腫性血管炎(GPA)(Wegener's肉芽腫症)及類微多發性血管炎(MPA)臨床試驗中的使用經驗：

在肉芽腫性血管炎(Wegener's肉芽腫症)(GPA)及類微多發性血管炎(MPA)的臨床試驗中，共有99名患者接受莫須瘤(MabThera)(375毫克/平方公尺體表面積，每週一次，共4週)及葡萄糖皮質素的治療(進一步資料請見3.1.2臨床/療效研究)。其須瘤(MabThera)治療組發生率≥10%的所有不良反應表列如下，其不良反應的發生率定義為極常見(≥1/10)。

表4. 臨床試驗中，肉芽腫性血管炎(GPA)及類微多發性血管炎(MPA)患者接受莫須瘤(MabThera)治療達6個月*所出現的極常見(≥10%)不良反應

不良反應	Rituximab N=99 n (%)	Cyclophosphamide N=98 n (%)
感染與寄生蟲侵染		
感染 ^a	61 (61.6%)	46 (46.9%)
胃腸道異常		
噁心	18 (18.2%)	20 (20.4%)
腹瀉	17 (17.2%)	12 (12.2%)
神經系統異常		
頭痛	17 (17.2%)	19 (19.4%)
肌肉骨骼及結締組織異常		
肌肉痙攣	17 (17.2%)	15 (15.3%)
關節痛	13 (13.1%)	9 (9.2%)
血液及淋巴系統異常		
貧血	16 (16.2%)	20 (20.4%)
白血球減少症	10 (10.1%)	26 (26.5%)
一般異常及注射部位症狀		
末梢水腫	16 (16.2%)	6 (6.1%)
疲倦	13 (13.1%)	21 (21.4%)
精神異常		
失眠	14 (14.1%)	12 (12.2%)
實驗室檢查		
ALT增加	13 (13.1%)	15 (15.3%)
呼吸、胸廓及縱隔異常		
咳嗽	13 (13.1%)	11 (11.2%)
鼻出血	11 (11.1%)	6 (6.1%)
呼吸困難	10 (10.1%)	11 (11.2%)
血管異常		
高血壓	12 (12.1%)	5 (5.1%)
免疫系統異常		
輸注相關的反應 ^b	12 (12.1%)	11 (11.2%)
皮膚及皮下組織異常		
皮疹	10 (10.1%)	17 (17.3%)

^a試驗設計可接受交叉治療或根據最佳醫療判斷給予治療。每個治療組有13名患者在6個月的治療期間內接受第2種治療。

^b Rituximab治療組最常見的感染包括上呼吸道感染、尿道感染及帶狀皰疹。

^c Rituximab治療組最常出現被報告的術語包括細胞激素釋放症候群、潮紅、喉嚨痛及顫抖。

特定藥物不良反應的進一步資訊

輸注相關反應：

肉芽腫性血管炎(GPA)及類微多發性血管炎(MPA)之雙盲、活性對照臨床試驗中所出現與輸注相關的反應，是指患者在輸注後24小時內所發生的任何不良事件且經試驗主持人認為與輸注有關者。接受莫須瘤(MabThera)治療的99名患者中有12%至少出現一種與輸注相關的反應。所有與輸注相關的反應皆屬於CTC等級1或2。最常見的輸注相關的反應包括細胞激素釋放症候群、潮紅、喉嚨痛及顫抖。莫須瘤(MabThera)與葡萄糖皮質素(glucocorticoid)靜脈注射併用可能會降低這些事件的發生率及嚴重度。

感染：

接受莫須瘤(MabThera)治療的99名患者，發生感染的機率大約為每百病人年有210例(95%信賴區間：173-256)。大多數的感染屬輕度至中度，主要為上呼吸道感染、帶狀皰疹及尿路感染。嚴重感染的發生率大約為每百病人年有25例。莫

rituximab多次療程後，對發生嗜中性白血球減少症的影響。

2.6.2 上市後經驗

*非何杰金氏淋巴瘤*和*慢性淋巴球性白血病*

本節中的報告頻率(罕見、極罕見)乃是以概略的上市後使用經驗為基礎，且大部份的資料都是源自自發性通報。

上市後使用莫須瘤(MabThera)曾有其他嚴重輸注相關反應之報告(見2.4警語與注意事項)。

在上市後持續監測莫須瘤(MabThera)的安全性，已觀察到下列嚴重不良反應：

心血管系統：觀察到的嚴重心臟事件，包括心衰竭和心肌梗塞，大部分與輸注相關反應有關，主要是發生在已有心臟疾病和/或接受具心臟毒性化學療法的病人。血管炎(主要發生於皮下)如白血球分裂性血管炎(leukocytoclastic vasculitis)的通報極為罕見。

呼吸系統：輸注相關反應中的呼吸衰竭/不足以及肺部浸潤(見2.4警語與注意事項)。除了輸注相關之肺部事件外，曾有肺間質疾病，其中一些為致死病例的報告。**血液及淋巴系統：**曾有輸注相關的急性可逆性血小板減少症的病例報告。**皮膚和附屬組織：**有極少數嚴重大水泡皮膚反應的報告，包括毒性表皮溶解症與史蒂文斯-強生症候群的致命性案例。

神經系統：曾有發生後側腦部可逆性腦病變症候群(PRES)/可逆性後腦部白質病變症候群(RPLS)的病例報告。症候和徵兆包含與高血壓有關或無關的視覺混亂、頭痛、癱瘓和心智狀態改變。PRES/RPLS的診斷需要經由腦部影像確認。這些曾被報導的病例都有已確證是PRES/RPLS的危險因子，包含患者潛在的疾病、高血壓、免疫抑制劑治療和/或化學治療。

有極少數顱神經病變伴隨或未伴隨末梢神經病變的案例。顱神經病變的徵兆和症狀，如嚴重視力喪失、聽力喪失、其他感覺的喪失和面部神經麻痺，在莫須瘤(MabThera)治療後數個月內都可能發生。

全身性：極少數案例有類血清病反應**感染與寄生蟲感染：**曾有發生B型肝炎失恢復活躍的病例報告，其中大部分病患是接受rituximab合併細胞毒性化學療法的治療(見第2.4警語與注意事項)。經rituximab治療者曾通報發生其他的嚴重病毒感染，不論是新生發、再發生或感染加劇，其中某些為致命的。其中大多數為接受rituximab合併化學療法或是rituximab是造血幹細胞移植的一部份療法的病人。這些嚴重病毒感染包括由疱疹病毒(C巨細胞病毒(CMV)、帶狀疱疹病毒及單純疱疹病毒)、JC病毒(進行性多發性腦白質病(PML)，見2.4警語與注意事項)與C型肝炎病毒所引起之感染。

在原先即患有Kaposi氏肉瘤並使用莫須瘤(MabThera)治療的患者中曾觀察到Kaposi氏肉瘤惡化的現象。這些病例都是發生於非核濃度適症，且大部份為HIV陽性患者。

肩膀系統：莫須瘤(MabThera)合併化學療法使用於非何杰金氏淋巴瘤患者中，曾發生肩胛穿孔情形，某些案例會導致死亡。

類風濕性關節炎、肉芽腫性血管炎(GPA)(Wegener's肉芽腫症)及顯微多發性血管炎(MPA)

在上市後持續安全性監測中，下列不良事件是MabThera用於類風濕性關節炎所觀察到的，也預期(若尚未觀察到)在肉芽腫性血管炎及顯微多發性血管炎的病患中觀察到：**感染與寄生蟲感染：**曾有進行性多發性腦白質病(PML)及B型肝炎感染再活化的報告。**全身性：**曾報告有類血清病反應。

皮膚與皮下組織：有極少數毒性表皮溶解症與史蒂芬-強生症候群的致命性案例。**血液及淋巴系統：**曾有罕見的包括嚴重的晚發性以及持續性嗜中性白血球減少 的案例發生，部分事件與致死性感染有關。

一般異常及注射部位症狀：曾有發生嚴重輸注相關反應最後導致某些案例死亡的報告(見2.6.1臨床試驗)。

2.6.2.1 實驗室檢驗值異常

非何杰金氏淋巴瘤

血液和淋巴系統：

嗜中性白血球減少症：在最後一次輸注莫須瘤(MabThera)後的四個星期後，極少發生嗜中性白血球減少症。

上市後：針對Waldenstrom氏巨球蛋白血症患者所進行的rituximab研究顯示，在開始治療之後，血清IgM濃度會出現暫時性升高的現象，此現象可能會導致血液黏稠度過高以及相關的症狀。IgM濃度暫時性升高的現象通常可於4個月內至少回復到基準值。

2.7 過量

從人體臨床試驗獲得使用劑量高於核准劑量的經驗有限。在慢性淋巴球性白血病患者之劑量遞增試驗中，靜脈輸注測試過的最高劑量為5000毫克(2250毫克/平方公尺體表面積)，且未偵測到更多的安全性訊號。病患若發生過量情形，必須立即中斷或降低其輸注量，且加以嚴密監測。必須考慮定期予以監測其血球細胞數及病患因B細胞耗竭而增加發生感染的危險性。

3. 藥理性質及效用

3.1 藥效學性質

3.1.1 作用機轉

Rituximab是嫁接的(chimeric)鼠/人類單株抗體，能特別與橫跨膜(transmembrane)抗原CD20結合。這個抗原位於pre-B及成熟B淋巴細胞，但不位於造血幹細胞、pro-B細胞、正常的漿細胞或其他正常組織。在大於95%的所有B-細胞非何杰金氏淋巴瘤(NHLs)中，表現出此抗原。與抗體結合後，CD20不會內化或從細胞膜脱落。CD20不會像自由抗原，在血漿內循環，因此不會競爭著與抗體結合。

Rituximab與B細胞膜上的CD20抗原結合，且啟動免疫反應，以促成B-細胞的溶解。細胞溶解的可能機制包括補體依賴的細胞毒殺作用(CDC)及抗體依賴的細胞毒殺作用(ADCC)以及誘導細胞凋亡(apoptosis)。最後，體外研究顯示，rituximab可使對有些化學治療劑的細胞毒殺作用產生抗藥性的人類B-細胞淋巴瘤細胞株變敏感。

在接受第一劑莫須瘤(MabThera)之後，周邊的B細胞計數會降至低於正常標準值。因血液腫瘤而接受治療的患者會在開始治療後的6個月內出現B細胞再生的現象，但此現象一般會在治療完成後的12個月內回復到正常標準，部分病人可能需要更久的時間(見2.6.1臨床試驗，血液腫瘤學臨床試驗中的使用經驗)。

就類風濕性關節炎患者而言，rituximab治療引發周邊B細胞耗竭，大多數患者在接受第一劑rituximab輸注2星期內，CD19計數會降至 20 cells/μl以下，多數患者顯現周邊B細胞耗竭持續6個月。周邊B細胞耗竭現象的持續時間相當多變。大部份的患者都會在B細胞完全再生之前接受進一步的治療。少部分(~4%)患者在接受最後一次莫須瘤(MabThera)投予後，周邊B細胞耗竭有持續3年或超過3年的現象。

肉芽腫性血管炎(GPA)及顯微多發性血管炎(MPA)患者在接受最初兩次的rituximab輸注治療後，其周邊血液中的CD19 B細胞會降至10 cells/μl以下，且多數(84%)患者在6個月的治療期間都會維持此數值。多數患者(81%)在第12個月時，其周邊血液B細胞可回復至>10 cells/μl。於第18個月時，大部分(87%)患者的周邊血液B細胞數>10 cells/μl。

在接受人類抗鼠抗體(human anti-mouse antibody，縮寫為HAMA)評估的67位病人中，沒有病人呈現陽性反應。而在356位患非何杰金氏淋巴瘤並接受人類抗嫁接抗體(human anti-chimeric antibody，HACA)評估的病人中，有1.1%(4位病人)呈現陽性反應。

3.1.2 臨床/療效研究

低惡度或濾泡性非何杰金氏淋巴瘤

單一療法

起始治療，每週1劑連續4劑

在框組試驗中，166位具有復發性或低惡度抗化學療法性或濾泡性B細胞的NHL病人，以靜脈輸注接受375毫克/平方公尺莫須瘤(MabThera)治療，每週1劑連續4劑。在意向治療(intent-to-treat，縮寫為ITT)族群中，整體反應率(overall response rate，縮寫為ORR)為48%(95%信賴區間為41%-56%)，完全反應率(complete response，縮寫為CR)為6%，而部分反應率(partial response，縮寫為PR)為42%。對於有反應的病人而言，估計疾病發展到惡化時間(time to progression，縮寫為TTP)的中位數為13個月。在一項子群體分析中，ORR在罹患IWF B、C以及D組織亞型之病人比IWF A亞型高(58%比12%)；最大腫瘤直徑<5公分的病人比>7公分的病人高(53%比38%)；以及化學療法

敏感性復發比抗化學療法性(定義為反應期<3個月)復發率高(50%比22%)。過去曾經接受自體骨髓移植治療 autologous bone marrow transplant，縮寫為ABMT)之病人的ORR為78%，相對於未接受ABMT治療之病人的ORR為43%。不論是年齡、性別、淋巴瘤等級、最初診斷、是否出現巨瘤症、LDH正常或過高，或是淋巴結外疾病(extranodal disease)對莫須瘤(MabThera)的治療反應，都不具有統計上的顯著差異(費氏精確率檢定法[Fisher's exact test])。

試驗發現反應率和癌症是否波及骨髓有統計上的顯著相關。波及骨髓之病人的反應率為40%，而骨髓未受波及之病人的反應率則為59%(p=0.0186)。但是這個發現並未受到逐步邏輯回歸(stepwise logistic regression)分析的支持，以下的因素為經分析確定的預後因子：組織學型態、基準期bcl-2陽性、對上一次化療產生抗性以及巨瘤症。

起始治療，每週1劑共8劑

在一項多中、單一組別的試驗中，37位罹患復發性或抗化學療法性、低惡度或濾泡性B細胞的NHL病人，靜脈輸注375毫克/平方公尺的莫須瘤(MabThera)，每週1劑連續8劑。結果發現這些病人的ORR為57%(95%信賴區間為41-73%；CR為14%，PR為43%)，而對於具有反應的病人而言，推測TTP中位數為19.4個月(幅度為5.3到38.9個月)。

起始治療，巨瘤症(bulky disease)，每週1劑共4劑

集合三項試驗的資料中，39位罹患復發性或抗化學療法性、巨瘤症(單一腫瘤直徑≥10公分)、低惡度或濾泡性B細胞的NHL病人，靜脈輸注375 毫克/平方公尺的莫須瘤(MabThera)，每週1劑連續4劑。結果發現這些病人的ORR為36% (95%信賴區間為21-51%；CR為3%，PR為33%)，而對於具有反應的病人而言，推測TTP中位數為9.6個月(幅度為4.5到26.8個月)。

再治療，每週1劑共4劑

在一項多中心、單一組別的試驗中，58位罹患復發性或抗化學療法性、低惡度或濾泡性B-細胞的NHL，且在前次療程中有達到臨床反應的病人，以靜脈輸注375毫克/平方公尺莫須瘤(MabThera)進行再治療，每週1劑連續4劑。三位病人在加入本試驗前已經接受過兩個莫須瘤(MabThera)療程，因此在本試驗中接受的已是第三個療程。另外有兩位病人在本試驗中接受兩次再治療。試驗中的60次再治療的ORR為38%(95%信賴區間為26-51%；CR為10%，PR為28%)，而對於具有反應的病人而言，推測TTP中位數為17.8個月(幅度為5.4-26.6個月)。結果顯示再治療所達到的TTP比前一次莫須瘤(MabThera)療程的結果(12.4個月)更好。

與CVP合併治療

起始治療

在一項開放性的隨機試驗中，共有322位未曾接受治療的濾泡性淋巴瘤患者經隨機分組後接受每3週一次共8個週期之CVP化學療法(於第一天投予cyclophosphamide 750毫克/平方公尺、vincristine 1.4毫克/平方公尺[最多不超過2毫克]，並於第1-5天每天投予prednisolone 40毫克/平方公尺)的治療，或是接受莫須瘤(MabThera) 375毫克/平方公尺與CVP合併治療(R-CVP)。莫須瘤(MabThera)係於每個治療週期的第一天投予。共有321位患者(R-CVP組162位，CVP組159位)接受治療並進行療效分析。患者的中位追蹤時間為53個月。就主要療效評估指標(亦即到治療失敗的時間)而言，R-CVP確可提供明顯超越CVP的效益(分別為27個月與6.6個月，p<0.0001，對數等級檢定[log-rank test])。R-CVP組中出現腫瘤療效反應(CR、CRu、PR)的病患比例(80.9%)明顯高於CVP組(57.2%)(p<0.0001，卡方檢定[Chi-Square test])。相較於CVP，使用R-CVP治療可明顯延後出現疾病惡化現象或死亡的時間(R-CVP組為33.6個月，CVP組為14.7個月，p<0.0001，對數等級檢定[log-rank test])。R-CVP組中的療效反應中位持續時間為37.7個月，CVP組為13.5個月(p<0.0001，對數等級檢定)。兩個治療組在整體存活率方面所呈現的差異也顯示出明確的臨床效益(p=0.029，依研究中心進行分層的對數等級檢定)：經過53個月之後，R-CVP組中的存活率為80.9%，CVP組則為71.1%。此項研究的主要結果摘列於下表。

療法：n	中位追蹤時間(月)	ORR％	CR％	中位TTP(月)	OS率％
CVP：159	53	5781	1041	中位TTP：14.7	53個月71.1
R-CVP：162				33.6	80.9
				p<0.0001	p=0.029

TTP－到出現惡化現象或死亡所經過的時間

OS－進行分析時之整體存活率

維持治療

未受治療的濾泡型非何杰金氏淋巴瘤

在一項前瞻性、開放性、多國多中心的第三期試驗中，1193位先前未曾治療的晚期濾泡性淋巴瘤病患，依照試驗主持人的選擇，分別使用R-CHOP (n=881)、R-CVP (n=268)或R-FCM (n=44)進行誘導治療。共有1078位病患對誘導療法產生反應，其中1018位病患經隨機分配進入莫須瘤(MabThera)維持治療組(n=505)或觀察組(n=513)。這兩個治療組在基準特性和疾病狀態等方面皆無明顯差異。莫須瘤(MabThera)維持治療的進行方式為每2個月輸注一劑375毫克/平方公尺體表面積的莫須瘤(MabThera)，直到出現病情惡化的現象，或至最長為期2年的治療期為止。在隨機分組經過25個月的中位觀察時間後，相較於沒有進行維持治療的先前未曾治療的濾泡性淋巴瘤病患，加入莫須瘤(MabThera)進行維持治療可使得經由試驗主持人評估的無惡化存活時間(PFS)之主要療效指標獲得臨床相關且具統計意義的改善(表6)。此PFS的改善是經由一個獨立的審核委員會(independent review committee; IRC)所確認(表6)。加入莫須瘤(MabThera)進行維持治療的顯著效益同時也在次要療效指標中觀察到，包括無事件存活時間(event-free survival; EFS)、接受下一次抗淋巴瘤治療的時間(time to next anti-lymphoma treatment; TNLt)、接受下一次化療的時間(time to next chemotherapy; TNCT)以及整體反應率(overall response rate; ORR)(表6)。

療效參數	觀察組(N=513)	莫須瘤組(N=505)	對數排列p值	風險降低程度
主要療效指標				
PFS(中位數)	NE	NE	<0.0001	50%
次要療效評估標準				
PFS(中位數)*	30.9個月	37.1個月	<0.0001	46%
EFS(中位數)	37.8個月	NE	<0.0001	46%
OS(中位數)	NE	NE	0.7246	11%
TNLt(中位數)	NE	NE	0.0003	39%
TNCT(中位數)	NE	NE	0.0011	40%
ORR**	55.0%	74.0%	<0.0001	[勝算比; Odds ratio=2.33]
完全反應(CR/CRu)率**	47.7%	66.8%	<0.0001	[勝算比; Odds ratio=2.21]

*由獨立的審核委員會所評估(IRC)

**在維持治療/觀察期結束時：

PFS：無惡化存活時間；EFS：無事件存活時間；OS：整體存活率；TNLT：接受下一次淋巴瘤治療的時間；TNCT：接受下一次化療的時間

NE：在臨床試驗報告截點日期時無法測量

不論對於誘導治療的反應品質為何(CR或PR)，在所有試驗的次群組中：性別(男性、女性)、年齡(<60歲、≥60歲)、FLIPI分數(≤1、2或≥3)、誘導治療(R-CHOP、R-CVP或

R-FCM)，莫須瘤(MabThera)維持治療皆可提供一致性的效益。

復發性/頑固性的濾泡型非何杰金氏淋巴瘤

在一項前瞻性、開放性、多國多中心的第三期試驗中，465位復發性/頑固性、濾泡性NHL患者經隨機分組之後，於第一階段分別使用CHOP (cyclophosphamide、doxorubicin、vincristine、prednisolone；n=231)或莫須瘤(MabThera)加CHOP (R-CHOP，n=234)進行誘導治療。這兩個治療組在基準特性和疾病狀態等方面皆無明顯差異。共有334位患者於誘導治療之後達到完整或局部的緩解效果，這些患者在第二階段中再經隨機分配進入莫須瘤(MabThera)維持治療組(n=167)或觀察組(n=167)。莫須瘤(MabThera)維持治療的進行方式為每3個月輸注一劑375毫克/平方公尺體表面積的莫須瘤(MabThera)，直到出現病情惡化的現象，或至最長為期2年的治療期為止。

最終療效分析的對象涵蓋了所有經隨機分組進入此項研究之兩個階段的患者。在接受隨機分組進入誘導治療期的患者中，經過31個月的中位觀察時間之後發現，和CHOP相比較，R-CHOP可明顯改善復發性/頑固性、濾泡性NHL患者的治療結果(見表7)。

	CHOP	R-CHOP	p值	風險降低程度 ¹⁾
主要療效評估標準				
ORR ²⁾	74%	87%	0.0003	NA
CR ²⁾	16%	29%	0.0005	NA
PR ²⁾	58%	58%	0.9449	NA
次要療效評估標準				
OS (中位數)	NR	NR	0.0508	32%
PFS (中位數)	19.4 mo.	33.2 mo.	0.0001	38%

¹⁾ 計算的依據為風險比率(hazard ratios)

²⁾ 由研究人員進行評估的最終腫瘤療效反應。「療效反應」方面的「主要」統計試驗為針對CR、PR與無療效反應所進行的趨勢檢驗(trend test)(p<0.0001)。

縮寫：NA：無資料；NR：未達評估目標；mo：月；ORR：整體療效反應率；CR：完全療效反應；PR：局部療效反應；OS：整體存活率；PFS：無惡化存活時間。

在接受隨機分組進入維持治療期的患者方面，自隨機分組進入維持治療期開始算起的中位觀察時間為28個月。和觀察組相比較，加入莫須瘤(MabThera)進行維持治療可使主要終點評估指標，PFS (自隨機分組進入維持治療期至疾病復發、病情惡化或死亡所經過的時間)獲得具臨床意義及統計意義的改善(p<0.0001，對數等級檢定)。莫須瘤(MabThera)維持治療組中的PFS中位數為42.2個月，而觀察組則為14.3個月。Cox回歸分析的结果顯示，莫須瘤(MabThera)維持治療組出現病情惡化現象或死亡的風險要比觀察組降低61% (95% CI：45%-72%)。在第12個月時，莫須瘤(MabThera)維持治療組中的無惡化比率Kaplan-Meier估算值為78%，觀察組則為57%。針對整體存活率所進行的分析顯示，莫須瘤(MabThera)維持治療所提供的效益明顯超越觀察組(p=0.0039，對數等級檢定)。使用莫須瘤(MabThera)進行維持治療可使死亡風險降低56%(95% CI：22%-75%)。在莫須瘤(MabThera)維持治療組中，患者接受新的抗淋巴瘤治療的中位時間明顯較觀察組為長(分別為38.8個月與20.1個月，p<0.0001，對數等級檢定)。患者必須開始接受新治療的風險降低了50%(95% CI：30%-64%)。誘導治療期間之最佳療效反應達到CR/Cru(未經確認的完全療效反應)的患者中，使用莫須瘤(MabThera)進行維持治療者的中位無疾病存活時間(DFS)明顯較觀察組更為延長(分別為53.7個月與16.5個月，p=0.0003，對數等級檢定)(表8)。在達到完整療效反應的患者中，復發的風險降低了67%(95% CI：39%-82%)。

表8. 維持治療期：莫須瘤(MabThera)治療組與觀察組的療效評估結果比較表(中位觀察時間為28個月)

療效參數	事件發生時間的Kaplan-Meier 中位估算值(月)			風險降低程度
	觀察組 (N=167)	莫須瘤治療組 (N=167)	對數等級檢定 p 值	
無惡化存活時間(PFS)	14.3	42.2	<0.0001	61%
整體存活率	NR	NR	0.0039	56%
接受新淋巴瘤治療的時間	20.1	38.8	<0.0001	50%
無疾病存活時間 ^a	16.5	53.7	0.0003	67%
次群分析				
PFS				
CHOP	11.6	37.5	<0.0001	71%
R-CHOP	22.1	51.9	0.0071	46%
CR	14.3	52.8	0.0008	64%
PR	14.3	37.8	<0.0001	54%
OS				
CHOP	NR	NR	0.0348	55%
R-CHOP	NR	NR	0.0482	56%

NR：未達評估目標；^a：僅適用於達到CR反應的患者

莫須瘤(MabThera)維持治療的效益在所有接受分析的次群病患中皆可獲得證實，不論患者接受何種誘導治療(CHOP或R-CHOP)或其對誘導治療的反應品質為何(CR或PR)(表8)。莫須瘤(MabThera)維持治療可明顯延長對CHOP誘導治療產生反應之患者(PFS中位數分別為37.5個月及11.6個月，p<0.0001)以及對R-CHOP誘導治療產生反應之患者(PFS中位數分別為51.9個月及22.1個月，p=0.0071)的PFS中位數。在此試驗誘導階段，就整體存活率而言，莫須瘤(MabThera)維持治療亦可使對CHOP產生反應的患者以及對R-CHOP產生反應的患者都獲得臨床有意義的效益。

除了為數不多的患有巨瘤症的次群病患之外，對所有的次群接受病患[性別(男性、女性)、年齡(≤60歲、>60歲)、腫瘤分期(第III期，第IV期)、WHO行為能力狀態(0或>0)、B型症狀(未出現或出現、侵犯骨髓(否或是)、IPI (0-2或3-5)、FLIPI分數(0-1、2或3-5)、結節部位數的数目(0-1個或>1個)、結節部位的數目(<5個或≥5個)、先前的治療次數(1次或2次)、對先前之治療的最佳反應(CR/PR或NC/PR)、血紅素(<12 g/dL或≥12 g/dL)、β₂-微球蛋白(<3毫克/公升或≥3毫克/公升)、LDH (升高或未升高)]，莫須瘤(MabThera)維持治療皆可提供具一致性的效益。

瀰漫性大型B細胞非何杰金氏淋巴瘤

共有399位罹患瀰漫性大型B細胞淋巴瘤且過去未接受治療的老年病人(介於60至80歲之間)，在一項開放性的隨機試驗中接受標準CHOP化學療法(cyclophosphamide 750毫克/平方公尺、doxorubicin 50毫克/平方公尺、vincristine 1.4毫克/平方公尺且第一天最高劑量不超過2毫克及prednisolone第1-5日每日40毫克/平方公尺)，每3週一次，共8個週期，或接受莫須瘤(MabThera) 375 毫克/平方公尺加上CHOP治療(R-CHOP)，莫須瘤(MabThera)的給予時間為每個治療週期的第一天。最終療效分析包含所有隨機分組病人(CHOP有197位，R-CHOP有202位)，這些病人追蹤時間的中位數約為31個月。兩治療組的基準期特性與疾病狀態相當。最終分析結果證實R-CHOP顯著增加無事件存活時間(主要療效參數，事件定義為死亡、復發或淋巴瘤惡化或展開新的抗淋巴瘤治療)(p=0.0001)。依據Kaplan-Meier法估計R-CHOP組的無事件存活時間中位數為35個月，而CHOP組為13個月，相當於將風險降低41%。24個月時，R-CHOP組的整體存活率估計值為68.2%，CHOP組為57.4%。後續關於整體存活期間的分析(追蹤期中位數為60個月) 結果確定R-CHOP比CHOP治療更具優勢(p=0.0071)，並且

可將風險降低32%。

所有次要參數(反應率、無惡化存活、無疾病存活、反應期間)的分析結果證實R-CHOP相對於CHOP的治療效果。完成8個週期的治療後，R-CHOP組的完全反應率為76.2%，而CHOP組為62.4%(p=0.0028)。疾病惡化與復發的風險分別因為R-CHOP治療而降低46%與51%。

在所有病人子群組(性別、年齡、年齡調整後的國際預後指數、Ann Arbor分級、ECOG、β₂微球蛋白、LDH、白蛋白、B型症狀、巨瘤症、淋巴結外部位、波及骨髓)中，無事件存活及整體存活(R-CHOP相較於CHOP)風險比分別小於0.83與0.95。依據年齡調整後的國際預後指數，R-CHOP不管病人的風險高低均可增進治療結果。

未曾接受治療及復發/頑固性慢性淋巴球性白血病

在二項開放性的隨機試驗中，共有817位未曾接受治療的CLL患者及522位復發/頑固性CLL患者經隨機分組後接受每4週一次共6個週期之FC化學療法(於第1-3天投予fludarabine 25毫克/平方公尺、cyclophosphamide 250毫克/平方公尺)的治療，或是接受莫須瘤(MabThera)與FC合併治療(R-FC)。莫須瘤(MabThera)在第一個治療週期係於進行化學療法的前一天投予375毫克/平方公尺的劑量，再於後續各個治療週期的第1天投予500毫克/平方公尺的劑量。共有810位第一線試驗的患者(R-FC組403位，FC組407位)[表9]及[表10]及552位復發/頑固性試驗的患者(R-FC組276位，FC組276位)[表11]接受療效分析。

在第一線試驗中，經過20.7個月的中位觀察時間後，R-FC組的無惡化存活時間(主要指標)中位數為40個月，FC組則為32個月(p<0.0001，對數等級檢定)[表9]。整體存活分析的结果顯示，存活改善的情形於R-FC組較佳(p=0.0427，對數等級檢定)。在經過較長時間的追蹤後已確認這些結果：經過48.1個月的中位觀察時間後，R-FC組的中位無惡化存活時間為55個月，在FC組則為33個月(p<0.0001，對數等級檢定)，且整體存活分析持續顯示使用R-FC治療具有顯著的臨床效益，優於單獨使用FC治療(p=0.0319，對數等級檢定)。在依基準期時(即Binet A-C級)之疾病風險進行分析的子群體病患中，大部份都可呈現出PFS方面的效益，且此效益已在延長的追蹤期得到確認[表10]。

表9. 慢性淋巴球性白血病的第一線治療-莫須瘤(MabThera)加FC與單獨採用FC治療的療效相關結果(觀察時間中位數為20.7個月)

療效參數	到發生事件所經過之中位時間的Kaplan-Meier分析結果(月)			風險比值
	FC (N=407)	R-FC (N=403)	對數等級檢定 p值	
無惡化存活時間(PFS)	32.2 (32.8)***	39.8 (55.3)***	<0.0001 (<0.0001)***	0.56 (0.55)***
整體存活時間	NR (NR)***	NR (NR)***	0.0427 (0.0319)***	0.64 (0.73)***
無事件存活時間	31.1 (31.3)***	39.8 (51.8)***	<0.0001 (<0.0001)***	0.55 (0.56)***
療效反應率(CR、nPR 或PR)	72.7%	86.1%	<0.0001	n.a.
CR率	17.2%	36.0%	<0.0001	n.a.
療效反應持續時間*	34.7 (36.2)***	40.2 (57.3)***	0.0040 (<0.0001)***	0.61 (0.56)***
無疾病存活時間 (DFS)**	NR (48.9)***	NR (60.3)***	0.7882 (0.0520)***	0.93 (0.69)***
到須重新進行CLL治療所經過的時間	NR (47.2)***	NR (69.7)***	0.0052 (<0.0001)***	0.65 (0.58)***

及cladribine)治療CLL患者的其它佐證研究的結果也顯示，整體療效反應率相當高，PFS率也很好，並且不會因而增添治療相關毒性。

類風濕性關節炎

使用莫須瘤(MabThera)來治療類風濕性關節炎之療效已在三項隨機、安慰劑對照、雙盲、多中心的第三期樞紐試驗中獲得證實。符合研究條件的受試者都是依據美國風濕病學會(ACR)之標準進行診斷後確定罹患嚴重活動性類風濕性關節炎的患者。受試患者都接受2次靜脈輸注莫須瘤(MabThera)的治療，2次輸注的間隔時間為15天。每次輸注莫須瘤(MabThera)之前都先靜脈輸注100毫克的methylprednisolone。所有患者都同時接受口服methotrexate的治療。另外，在WA17042試驗中，所有患者都在第一次輸注的第2-7天以及第8-14天後接受口服glucocorticoid。

這些試驗再治療之標準不同，是使用下列兩種中的一種：「治療直到症狀緩解」指的是若病患並未達到DAS28的緩解程度(i.e. DAS28-ESR≥2.6)，即再次給予治療，頻率不應多於每6個月一次。以及「視實際需要給予治療」的策略(PRN治療)，是依據疾病活性及/或臨床症狀的復發(腫脹及關節痛節數目≥8)且再次給予治療需至少間隔16週以上。試驗WA17042 (REFLEX)收納了517位曾經使用一種或以上的TNF抑制劑治療，但療效不佳或是耐受性不佳(TNF-IR)的病患。主要療效指標是在治療24週時達到ACR20療效反應的病患比例。病患接受2x1000毫克的莫須瘤(MabThera)或安慰劑治療。追蹤病患超過24週的長期療效指標，包括在56週進行X光照相評估。在此期間病患可依循一項開放標籤試驗計劃書，接受莫須瘤(MabThera)進行後續療程治療。在此間放標標籤計畫書中，病患是依據「PRN治療」的評估標準接受後續療程治療。

試驗WA17045 (SERENE)收納了511位曾經使用methotrexate治療但療效不佳(MTX-IR)，且未曾使用過生物製劑治療的病患。主要療效指標是在治療24週時達到ACR20療效反應的病患比例。病患接受安慰劑或2x500毫克或2x1000毫克的莫須瘤(MabThera)輸注治療；追蹤病患超過24週的長期療效指標，且病患可依循「治療直到症狀緩解」的評估標準接受莫須瘤(MabThera)進行後續療程治療。在第48週時進行有效劑量比較。

疾病活動性方面的評估結果

在這些研究中，和單獨使用methotrexate治療的患者相比較，使用莫須瘤(MabThera) 2x1,000毫克的病患達到ACR分數至少改善20%之療效的比例明顯升高(表12)。在所有發展的臨床試驗中，患者的治療效果相當一致，並不會因年齡、性別、體表面積、種族、先前的治療次數或是疾病的狀態而受到影響。在這些試驗中，與單獨使用MTX相較，有陽性疾病相關的自體抗體(RF及/或抗CCP)血清反應的病患有一貫的高療效。血清陽性患者的療效較高於在血清陰性病患所觀察到的不太大的療效。ACR療效反應的所有個別評估標準(關節及腫脹的關節數、病患及醫師的整體評估、失能指數評分[HAQ]、疼痛評估以及CRP [毫克/分升])也都獲得臨床及統計學上明顯的改善。

表12. ACR療效反應的交叉研究比較(ITT受試對象)

	時間點	ACR療效反應	安慰劑+MTX	Rituximab+MTX (2x1000毫克)
			N=201	N=298
試驗WA17042 (曾使用TNF抑制劑療效不佳的病患；TNF-IR)	第24週	ACR20 ACR50 ACR70	36 (18%) 11 (5%) 3 (1%)	153 (51%)* 80 (27%)* 37 (12%)*
試驗WA17045 (曾使用methotrexate治療但療效不佳的病患；MTX-IR)	第24週	ACR20 ACR50 ACR70	40 (23%) 16 (9%) 9 (5%)	86 (51%)* 44 (26%)* 17 (10%)*

在主要時間點上與安慰劑組的顯著差異：*p<0.05；**p≤0.001；***p≤0.0001

使用莫須瘤(MabThera)治療之患者中的疾病活動性分數(DAS28)降低程度要明顯高於單獨使用methotrexate治療的患者。使用莫須瘤(MabThera)治療之患者達到良好至中度EULAR療效反應的比例也要明顯高於單獨使用methotrexate治療的患者(表13)。

表13. DAS28-ESR及EULAR療效反應的交叉研究比較(ITT受試對象)

	安慰劑+MTX	Rituximab+MTX 2x1000毫克
試驗WA17042 (TNF-IR)		
在 第24週DAS28的變化		
人數	n=201	n=298
平均改變	-0.4	-1.9***
EULAR療效反應(第24週)		
人數	n=201	n=298
中度	20%	50%***
良好	2%	15%***
試驗WA17045 (MTX-IR)		
在 第24週DAS28的變化		
人數	n=171	n=168
平均改變	-0.8	-1.7***
EULAR療效反應(第24週)		
人數	n=172	n=170
中度	29%	51%***
良好	5%	12%***

在主要時間點上與安慰劑組的顯著差異：*p<0.05；**p≤0.001；***p≤0.0001

抑制關節損害

在試驗WA17042以及WA17047中間關節結構損傷以X光照相評估，並以調整過的合計之Sharp分數(modified Total Sharp Score; mTSS)的改變及其組成要素：侵蝕分數(erosion score)和關節間隙狹隘分數(joint space narrowing score)來求合併。

在試驗WA17042中，TNF-IR病患接受莫須瘤(MabThera)合併methotrexate治療，在第56週時，在莫須瘤(MabThera)組的病人比單獨使用methotrexate組病人其X光照相明顯顯示較少惡化。接受莫須瘤(MabThera)治療的病人有很高的比例在56週期間亦沒有骨侵蝕惡化現象產生。

在試驗WA17047中，對於未曾使用MTX的病患(755位罹患類風濕性關節炎8週至4年的早期病患)，評估其防止關節結構性損傷作為主要目標(見2.4.1警語及注意事項，類風濕性關節炎)。病患接受安慰劑、或2x500毫克或2x1000毫克莫須瘤(MabThera)輸注治療。從第24週開始，病患可以依據「治療直到症狀緩解」作為評估標準，接受莫須瘤(MabThera)(或安慰劑)進行後續療程治療直到第104週。以調整過的合計之Sharp分數的改變作為主要療效指標顯示，相較於安慰劑+MTX組，只有在接受劑量為2x1000 mg莫須瘤(MabThera)合併methotrexate治療，在第52週時可顯著降低關節損傷惡化速率(progression of joint damage; PJD) (表14)。此關節損傷惡化速率的下降主要是由於骨侵蝕分數改變的顯著降低所致。長期也觀察到對關節損傷惡化速度的抑制作用。在試驗WA17042中，2年後以X光照相分析，証明了相較於單獨使用MTX，病患接受莫須瘤(2x1000毫克)合併MTX治療可顯著降低關節損傷的惡化，而且明顯有較高比例的病患超過兩年期間，其關節損傷並無惡化現象。

表14. 試驗WA17042以及WA17047之一年後X光照相結果(MITT受試對象)

	安慰劑+MTX	Rituximab+MTX 2x1000毫克
試驗WA17042 (TNF-IR)	n = 184	n = 273

與基準值相較的平均變化		
調整後的合計Sharp分數	2.30	1.01*
骨侵蝕分數	1.32	0.60*
關節間隙狹窄分數	0.98	0.41**
X光照相無變化的病人比例	46%	53% NS
無骨侵蝕現象惡化之病人比例	52%	60% NS
試驗WA17047 (MTX-naïve)	n = 232	n = 244
與基準值相較的平均變化		
調整後的合計Sharp分數	1.079	0.359**
骨侵蝕分數	0.738	0.233***
關節間隙狹窄分數	0.341	0.126
X光照相無變化的病人比例	53%	64%*
無骨侵蝕現象惡化之病人比例	55%	67%

試驗WA17047在第52週，試驗WA17042在第56週以X光照相評估結果
在WA17042中150位原本以隨機分配至安慰劑+MTX組的病患，一年至少接受一次療程的RTX+MTX *p<0.05；**p≤0.001；***p≤0.0001；NS：不顯著(Non Significant)

生活品質方面的評估結果

使用莫須瘤(MabThera)治療的患者在所有的病患記述評估結果中(HAQ-DI、FACIT-Fatigue及SF-36問卷)，都呈現出獲得改善的效果。與單獨使用methotrexate治療的患者相比較，使用莫須瘤(MabThera)治療之患者的失能指數(HAQ-DI)與疲倦指數(FACIT-Fatigue)都有明顯降低的現象，在SF-36問卷的生理健康領域中也都呈現出獲得改善的效果。

表15. HAQ-DI與FACIT-Fatigue療效反應的交叉研究比較

	安慰劑+MTX ¹	RTX+MTX ¹ 2x1000毫克
試驗WA17042 (TNF-IR)	N=201	N=298
-在 第24週時的HAQ ² 平均改變	-0.1	-0.4***
-在 第24週時的HAQ MCID病患比例	20%	51%
-在 第24週時的FACIT-Fatigue ² 平均改變	-0.5	-9.1***
試驗WA17045 (MTX-IR)	N=172^a (170)^b	N=170^a (168)^b
-在 第24週時的HAQ ² 平均改變	-0.21	-0.42***
-在 第24週時的HAQ MCID病患比例	48%	58%*
-在 第24週時的FACIT-Fatigue ² 平均改變	2.7	6.4***

MCID=臨床上重大差異最小值，定義為心理健康分數增加>6.33，及生理健康分數增加>5.42。

^a健康評估問卷(HAQ)，^b慢性疾病治療之功能評估(FACIT-Fatigue)

在主要時間點上相較於安慰劑組之顯著差異：*p<0.05；**p≤0.001；***p≤0.0001

(以CMH測試類別變化，以ANOVA計算平均變化，顯示值為未經調整之平均變化)

表16. 簡式健康調查(SF-36)的交叉研究比較

	安慰劑+MTX	RTX+MTX 2x1000毫克
試驗WA17042 (TNF-IR)	N=197	N=294
生理健康		
-在 第24週時的平均改變	0.9	5.8***
-在 第24週時的MCID病患比例	13%	48%***
心理健康		
-在 第24週時的平均改變	1.3	4.7**
-在 第24週時的MCID病患比例	20%	38%**
試驗WA17045 (MTX-IR)	N=147	N=155
生理健康		
-在 第24週時的平均改變	2.7	5.9***
-在 第24週時的MCID病患比例	31%	48%
心理健康		
-在 第24週時的平均改變	2.1	4.4**
-在 第24週時的MCID病患比例	24%	35%*

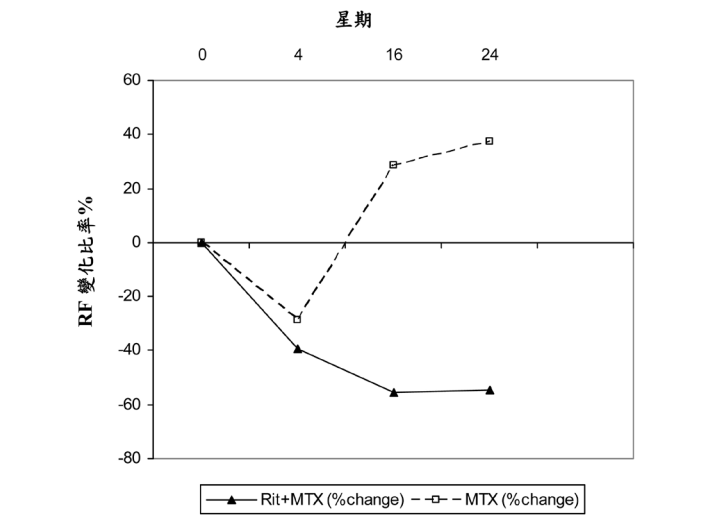
MCID=臨床上重大差異最小值，定義為心理健康分數增加>6.33，及生理健康分數增加>5.42。病患比例依據可評估的病患數目(N)

在主要時間點上相較於安慰劑組之顯著差異：*p<0.05；**p≤0.001；***p<0.0001

(以CMH測試類別變化，以ANOVA計算平均變化，顯示值為未經調整之平均變化)

實驗室評估
在臨床研究中，約有10%風濕性關節炎患者的HACA檢測結果呈陽性。大部份有出現HACA的患者沒有臨床上的惡化現象或是增加對後續輸注產生不良反應的風險。出現HACA病患可能在後續療程的第二次輸注後出現輸注反應或過敏反應惡化，且曾有極少數病患在接受進一步的療程後出現無法耗竭B細胞的現象的報告。在這3項研究中，類風濕因子(RF)檢測結果呈陽性的患者在使用莫須瘤(MabThera)治療之後，類風濕因子的濃度都出現明顯降低的現象(降低程度為45-64%，圖1)。

圖1 研究1的總RF濃度變化比率時間關係圖(ITT受試對象，RF陽性患者)

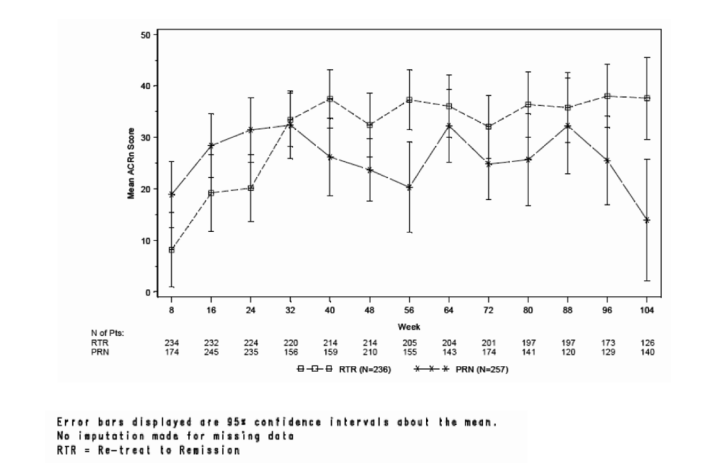


使用莫須瘤(MabThera)治療之後，血中的免疫球蛋白總濃度、淋巴球總計數及白血球通常都可維持在正常範圍內，只是在治療後的最初4週期間會出現白血球計數短暫下降的現象。就類風濕性關節炎患者而言，腮腺炎、德國麻疹、水痘、破傷風毒素、流行性感冒及肺炎球菌等疫苗所引發之IgG抗原特異性抗體的濃度在使用莫須瘤(MabThera)治療後的24週期間仍可維持穩定。曾針對臨床研究中所收錄的病患評估rituximab對各種生物標記的影響。這項子研究係評估單一療程之rituximab對生化標記濃度的影響，包括發炎標記(白血球間素6、C反應蛋白、血清類澱粉蛋白A型、S100蛋白A8亞型與A9亞型)、自體抗體(RF與anti-cyclic citrullinated peptide免疫球蛋白)生成標記、以及骨周轉標記(骨鈣素[osteocalcin]與procollagen 1 N terminal peptide (PINP))。最初24週的追蹤結果顯示，和單獨使用methotrexate相比較，使用莫須瘤(MabThera)治療(不論採用單一療法或是與methotrexate或cyclophosphamide併用)可使發炎標記的濃度明顯降低。和單獨使用methotrexate相比較，rituximab治療組中的骨周轉標記(骨鈣素與PINP)濃度有明顯升高的現象。

多重療程的長期療效

在臨床試驗中，病患依據「治療直到症狀緩解(Treatment to Remission)」亦或「視實際需要給予治療(PRN治療)」的策略來給予後續治療。不論採用何種治療策略(「治療直到症狀緩解」或「視實際需要給予治療」)，莫須瘤(MabThera)的重複療程皆可維持或改善臨床治療效益(圖2)。

圖2 依不同評估標準給予治療期間的平均ACRn繪圖(MTX-IR受試對象)



Error bars displayed are 95% confidence intervals about the mean. No imputation made for missing data. RTR = Re-treat to Remission

肉芽腫性血管炎(GPA)(Wegener's肉芽腫症)及類微多發性血管炎(MPA)

在一項活性對照、隨機雙盲、多中心的不劣性臨床試驗中，納入197名重度活性的肉芽腫性血管炎(GPA)及類微多發性血管炎(MPA)[抗中性白血球細胞質抗體(ANCA)相關血管炎之其中兩種型態]患者並加以治療。此試驗分為二階段：6個月的緩解誘導期及12個月的緩解維持期。這些患者的年齡≥15歲。依據Chapel Hill Consensus會議標準，75%的患者被診斷為肉芽腫性血管炎(Wegener's肉芽腫症)、24%為類微多發性血管炎(MPA)，另外1%則是未知的血管炎類型。所有患者的病況都在活性狀態、肉芽腫性血管炎的伯明翰血管活性指數(BVAS/GPA) ≥3且擁有至少一項BVAS/GPA主要項目的重度疾病患者。患者中有96位(49%)是新病患，其餘101位(51%)則是疾病復發。

第一次輸注前14天內，兩組患者皆先以脈衝式(pulse)靜脈注射方式每天給予methylprednisolone 1000 mg，共給藥1至3天。之後患者在6個月的緩解誘導期，以1：1的比例隨機分派給予莫須瘤(MabThera) 375毫克/平方公尺體表面積，每週一次，共治療4週或每天口服cyclophosphamide (2 mg/kg)治療3至6個月。每次在輸注莫須瘤(MabThera)前皆給予acetaminophen及抗組織胺做為前置用藥(predemedication)。所有患者在接受葡萄糖質素靜脈注射後，會接續給予口服prednisone (1 mg/kg/day，每日不超過80 mg)，並依事先設定的方法逐漸減量。一旦患者達到緩解或6個月的緩解誘導期結束時，cyclophosphamide組的患者會改接受azathioprine來維持緩解狀態。而莫須瘤(MabThera)組的患者，則不再接受其他治療以維持緩解狀態。主要療效指標為GPA與MPA患者在6個月達到完全緩解的比例，定義為韋格納肉芽腫的伯明翰血管炎活性指數(BVAS/GPA)為0，且不再需要葡萄糖質素治療。事先設定治療差異的不劣性範圍為20%。本試驗證明以莫須瘤(MabThera)治療後在6個月所達到疾病完全緩解的效果不劣於cyclophosphamide (表17)。

表17. 患者(ITT族群)在6個月達到疾病完全緩解的比例

	莫須瘤(MabThera) (n=99)	Cyclophosphamide (n=98)	治療差異 (MabThera - Cyclophosphamide)
比例	64%	53%	11%
95.1%信賴區間	(54%, 73%)	(43%, 63%)	(-3%, 24%)*

^a不劣性獲得證實，乃因較低下限值高於事先設定的不劣性範圍(-3% > -20%)。

^b 95.1%信賴區間較一般信賴區間多出之0.001 α值，乃因有進行期中療效分析。

於12個月與18個月之完全緩解

接受莫須瘤(MabThera)治療的患者，有44%在6個月與12個月時達到完全緩解，並有38%的患者在6個月、12個月及18個月時達到完全緩解。接受cyclophosphamide治療(之後改接受azathioprine治療以維持完全緩解)的患者，有38%在6個月與12個月時達到完全緩解，並有31%的患者在6個月、12個月及18個月時達到完全緩解。

以莫須瘤(MabThera)再治療

依據試驗主持人的判斷，在第一次莫須瘤(MabThera)療程後8至17個月間，有15位患者因為疾病復發而再接受第二次莫須瘤(MabThera)治療。因資料有限，故無法對GPA與MPA患者接受後續莫須瘤(MabThera)療程的療效做任何結論。

3.2 藥物動力學特性

3.2.1 分佈
非阿杰奎氏淋巴瘤

根據一項針對298位單獨接受單次或多次輸注rituximab或合併CHOP療法治療之NHL患者所進行的族群藥物動力學分析，可能為B細胞或腫瘤負荷所促成之非特定清除率(CL_T)、特定清除率(CL_D)、以及中央腔室分佈體積(V₁)的典型人口估計值分別為0.14公升/天、0.59公升/天和2.7公升。Rituximab的估計中位最終排除半衰期為22天(範圍為6.1至52天)。從161位連續4週每週靜脈輸注1劑375毫克/平方公尺之患者中所獲得的數據顯示，基準期的CD19陽性細胞數量與可評估腫瘤病灶的大小會使rituximab的CL_T出現一些變化。在CD19陽性細胞數量較多或腫瘤病灶較大的患者中，CL_T也會較高。不過，在依CD19陽性細胞數量與腫瘤病灶大小進行修正之後，CL_T仍存有明顯的個體間差異。V₁會因體表面積(BSA)與併用CHOP療法而異。這些分別由BSA範圍(1.53至2.32平方公尺)及併用CHOP療法所造成的V₁變化(27.1%和19.0%)都相對極小。年齡、性別、種族及WHO活動能力狀態並不會對rituximab的藥物動力學造成任何影響。此項分析顯示，依試驗中的任一共變因素調整rituximab的劑量應該無法有意義地減小其藥物動力學的變化幅度。對203位未曾使用過rituximab的NHL患者以每週靜脈輸注1劑的方式授予4劑375毫克/平方公尺的rituximab。第四次輸注後的平均C_{max}為486微克/毫升(範圍為77.5至996.6微克/毫升)。Rituximab的峰值及谷值血清濃度和基準期的循環CD19陽性B細胞數量與疾病負

荷評估值呈負向相關。出現療效反應者中的中位穩定狀態血清濃度要比未出現療效反應者高。屬於International Working Formulation (IWF)亞型B、C和D之患者中血清濃度的要比屬於亞型A的患者高。在完成最後一次治療的3-6個月後仍可在患者的血清中檢出rituximab。

對37位NHL患者以每週靜脈輸注1劑的方式授予8劑375毫克/平方公尺的rituximab。平均C_{max}會隨各次的連續輸注而升高，從第一次輸注後的平均243微克/毫升(範圍為16-582微克/毫升)一直升高到第八次輸注後的550微克/毫升(範圍為171-1177微克/毫升)。Rituximab在合併6個週期之CHOP化學療法的情況下輸注6劑375毫克/平方公尺之劑量時的藥物動力學概況和在單獨使用rituximab時所見者大致相當。

慢性淋巴球性白血病

在CLL病患中，rituximab是以375毫克/平方公尺(第一個治療週期)的劑量，增加到之後每個週期(持續五次劑量授予)500毫克/平方公尺的劑量靜脈輸注給予，並併用fludarabine及cyclophosphamide。在第五次授予500毫克/平方公尺之劑量後，平均C_{max} (N=15)為408微克/毫升(97-764微克/毫升)。

類風濕性關節炎

以每次1,000毫克的劑量間隔2週靜脈輸注2次rituximab之後的平均終點半衰期為20.8天(範圍為8.58至35.9天)，平均全身廓清速率為0.23升/天(範圍為0.091至0.67升/天)，平均穩定狀態分佈體積為4.6升(範圍為1.7至7.51升)。在全身廓清速率與半衰期方面，針對相同數據進行族群藥物動力學分析的结果也獲得相近的平均值，分別為0.26升/天與20.4天。族群藥物動力學分析的结果發現，BSA與性別乃是解釋藥物動力學參數之個體間差異時最重要的共變因素。針對BSA進行校正後的結果顯示，男性受試者的分佈體積要比女性受試者大，廓清速率也較快。性別相關的藥物動力學差異一般並不認為具有臨床意義，所以也不須因此而調整劑量。

在四項試驗中，評估了Rituximab在第一天和第十五天分別靜脈注射給予500毫克及1000毫克後的藥物動力學。在所有的試驗中，rituximab在此劑量範圍中其藥物動力學與劑量成正比。在第一次輸注後，rituximab平均血清C_{max}為157-171微克/毫升(劑量2x500毫克)，及298-341微克/毫升(劑量2x1000毫克)；給予第二次輸注後，平均C_{max}則為183-198微克/毫升(劑量2x500毫克)，及355-404微克/毫升(劑量2x1000毫克)；平均終端排除半衰期為15-16.5天(劑量2x500毫克)及17-21天(劑量2x1000毫克)。兩種劑量的第二次輸注的平均C_{max}皆高於第一個輸注16-19%。

針對第二個療程的再治療，評估rituximab以靜脈注射給予兩個劑量的500毫克及1000毫克後的藥物動力學。在第一次輸注後，rituximab平均血清C_{max}為170-175微克/毫升(劑量2x500毫克)，及317-370微克/毫升(劑量2x1000毫克)；給予第二次輸注後，C_{max}為207微克/毫升(劑量2x500毫克)，及377-386微克/毫升(劑量2x1000毫克)。在第二個療程後，第二次輸注後的平均終端排除半衰期為19天(劑量2x500毫克)及21-22天(劑量2x1000毫克)。兩個治療療程中，rituximab的藥物動力學參數是相當的。

在TNF抑制劑療效反應不佳的族群中，用法用量(2x1000毫克，靜脈注射，兩週間隔)下，其藥物動力學參數相似(平均最高血清濃度369微克/毫升，平均最終半衰期19.2天)。

肉芽腫性血管炎(GPA)(Wegener's肉芽腫症)及類微多發性血管炎(MPA)

根據對97名肉芽腫性血管炎(GPA)及類微多發性血管炎(MPA)患者所做的群體藥動學分析結果顯示，患者接受rituximab 375毫克/平方公尺體表面積治療，每週一次，靜脈輸注4週後，其末相排除半衰期中位數的估計值為23天(範圍：9-49天)。Rituximab的平均廓清率及分佈體積分別為0.312 L/day (範圍：0.115-0.728 L/day)及4.50 L (範圍：2.21-7.52 L)。男性與有較大體表面積或是HACA檢測結果呈陽性的患者有較高的清除率。不過，並不需要根據性別或HACA狀態來進一步調整劑量。

3.2.2 排除

見3.2.1分佈

3.2.3 特殊族群的藥物動力學

對肝功能損害或腎功能損害的患者，目前並無任何藥物動力學方面的資料。

4. 藥劑特性

4.1 儲存

藥品在超過盒上的有效期限(EXP)後，不可使用。儲存注射小瓶在2到8℃(在冰箱內)。切勿冷凍。為了避免光線照射，將容器放在盒子內。從微生物學的觀點來看，配製好的點滴溶液應該立即使用。若未立即使用，使用者必須注意使用中儲存時間與使用前情況，通常在2-8℃的情況下保存期間不應超過24小時，除非稀釋過程是在嚴密控制且確定為無菌狀態下進行。

4.2 使用、操作及處置之特殊指示

在無菌條件下抽取莫須瘤(MabThera)的需要量，注入在裝有無菌、無熱原的0.9%生理食鹽水或5%葡萄糖溶液的輸液袋中，把rituximab稀釋到1-4毫克/毫升的計算濃度。混合溶液時，請輕輕倒轉袋子，以避免起泡。在給藥前，應以視覺檢查注射藥物是否有顆粒物質或變色。

莫須瘤(MabThera)配製後的溶液在2℃到8℃之間存放24小時後，再於室溫下存放12小時，仍能維持其物理及化學上的安定。

不相容性

未觀察到莫須瘤(MabThera)與聚氯乙烯(polyvinyl chloride)或聚乙烯(polyethylene)袋或輸注器間有不相容性現象。*未用盡/過期藥品的處置*
排放至環境中之藥物須減到最小量。藥物不可經由廢棄水處理且應避免以家庭廢棄物處理。若有話，使用回收系統進行回收。

4.3 包裝

</