

Rituximab

【I7028】 Mabthera® solution for Infusion 500mg/50mL *ATC Code : L01XC02*

【I7029】 Mabthera® solution for Infusion 100mg/10mL *ATC Code : L01XC02*

中文名： 莫須瘤注射劑 «Roche»

適應症： 非何杰金氏淋巴瘤、類風濕性關節炎、慢性淋巴球性白血病、肉芽腫性血管炎 (Wegener's 肉芽腫症)及顯微多發性血管炎。

藥理分類： **Antineoplastic Agent, Anti-CD20; Monoclonal Antibody; Antirheumatic, Miscellaneous; Immunosuppressant Agent**

用法用量： 給藥方式：

- 僅供靜脈輸注給藥。不可皮下注射。不可以靜脈推注(i.v. push or bolus)。
- 靜脈劑型輸注速度：
 - **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---**
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。
- 每次在輸注莫須瘤靜脈注射劑前應該給予前置用藥(premedication)，包括止痛劑/解熱劑(如 acetaminophen)及抗組織胺 (如 diphenhydramine)。
- 在輸注前也應考慮投予葡萄糖皮質素(glucocorticoids)做為前置用藥，特別是在投予莫須瘤靜脈注射劑時未合併使用含類固醇化學療法的情況下。

劑量：

非何杰金氏淋巴瘤：

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

起始的治療---成人

- 單一療法：375mg/m² (BSA)，每週一劑共四週。
- 和 CVP (cyclophosphamide, vincristine and prednisolone)化學療法併用：
每個週期 375mg/m² (BSA)，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。

復發後再治療---

375mg/m² (BSA)，連續四週每週施打一次。

維持治療---

先前未經治療的病人，在對誘導療法產生療效反應後：

每 2 個月投予一次 375mg/m² (BSA)，直到出現病情惡化的現象，或至最長為期兩年(共 12 次輸注)的治療期為止。

針對復發/頑固性的病人，在對誘導療法產生療效反應後：

每 3 個月投予一次 375mg/m² (BSA)，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(共 8 次輸注)。

- 瀰漫性大型 B 細胞非何杰金氏淋巴瘤(Diffuse Large B-cell NHL)
與 CHOP (cyclophosphamide、doxorubicin、prednisone 與 vincristine)化學療法合併使用---
375mg/m² (BSA)，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 glucocorticoid 之後投予。CHOP 的其他組成應在莫須瘤靜脈注射劑注射後投予。

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

- 在治療前 48 小時即開始補充適量的水份，並投予尿酸合成抑制劑(uricostatics)，藉以降低出現腫瘤溶解症候群的風險。
- 對淋巴球計數 $>25 \times 10^9$ /公升的 CLL 病人，建議在即將輸注莫須瘤靜脈注射劑之前先靜脈注射 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/頑固性的病人治療時，莫須瘤靜脈注射劑的建議劑量：
 - 於第一個治療週期的第 1 天投予 $375\text{mg}/\text{m}^2$ (BSA)，
 - 接著於後續各個治療週期的第 1 天投予 $500\text{mg}/\text{m}^2$ (BSA)，每 28 天一次，共須進行 6 個週期。
 - 應於莫須瘤靜脈注射劑輸注之後再施行化學療法。

類風濕性關節炎(Rheumatoid Arthritis)：

- 在輸注前應投予 glucocorticoids 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靜脈注射劑的 30 分鐘之前，病人應先完成靜脈注射 100 毫克的 methylprednisolone。
- 一個療程共含兩次靜脈輸注，每次輸注 500-1,000 毫克。
 - 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。
 - 病人若需接受後續療程治療，其間隔應勿短於 16 週。大部分病人都是在前一療程的 24 到 28 週之後才需接受進一步治療。
- 替代性後續快速輸注(只使用於類風濕性關節炎)：
 - 以濃度 4 毫克/毫升在 250 毫升體積的莫須瘤靜脈注射劑輸注溶液，以 120 分鐘的輸注方式給予後續快速輸注。
 - 前 30 分鐘以 250 毫克/小時之起始速度進行輸注，後 90 分鐘以 600 毫克/小時之速度進行輸注。
 - 如果 120 分鐘之輸注方式是可以容忍的，則相同的 120 分鐘輸注方式可選擇做為後續輸注及療程的給藥方式。
 - 患有嚴重心血管疾病(含心律不整)或對莫須瘤靜脈注射劑等生物製劑曾有嚴重輸注反應的病人，不應接受莫須瘤靜脈注射劑快速輸注。

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

- 建議劑量為 $375\text{mg}/\text{m}^2$ (BSA)，每週一次，共治療 4 週。
- 若有重度的血管炎症狀，建議投予每天靜脈注射 Methylprednisolone 1,000 毫克 1-3 天，後續投予每天口服 prednisone 1 毫克/公斤(每天勿超過 80 毫克，依臨床需要調降劑量)。此治療應於莫須瘤靜脈注射劑起始治療時或開始使用莫須瘤靜脈注射劑之前 14 天內投予，且可在莫須瘤靜脈注射劑治療期間及治療結束後持續投予。
- 建議在莫須瘤靜脈注射劑治療期間及治療結束後至少 6 個月，適當地進行預防肺囊蟲肺炎(Pneumocystis jiroveci pneumonia)的措施。

孩童與青少年：尚未建立莫須瘤靜脈注射劑的安全性和有效性。

老年人：對老年病人(>65 歲)，並不須調整劑量。

不良反應：發燒及寒顫、噁心、皮疹、疲倦、頭痛、皮膚發癢、舌或喉腫脹感、嘔吐、血壓過低、潮紅、心律不整及疼痛等。

注意事項：

1. **警語：**使用本品後曾經有下列嚴重不良反應報告：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)、B 型肝炎病毒(HBV)再活化以及進行性多發性腦白質病(Progressive Multifocal Leukoencephalopathy; PML)。
2. 嚴重的輸注相關反應通常在開始第一次輸注莫須瘤靜脈注射劑後 30 分鐘-2 小時內出現。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。
3. 莫須瘤靜脈注射劑會促使良性及惡性的 CD20 陽性細胞出現快速溶解的現象。徵候與症狀：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。
4. 莫須瘤靜脈注射劑可能出現黏膜皮膚反應。反應出現的時間不等。病人發生嚴重黏膜皮膚反應時，應停止使用莫須瘤靜脈注射劑。發生嚴重黏膜皮膚反應的病人再投與莫須瘤靜脈注射劑的安全性目前尚未確立。
5. 接受莫須瘤靜脈注射劑治療的病人，可能發生 B 型肝炎病毒再活化。開始以莫須瘤靜脈注射劑治療前，所有病人皆應檢測 HBsAg 及 anti-HBc。發生 HBV 再活化，應立即停用莫須瘤靜脈注射劑以及任何併用的化學療法，並且開始適當的治療。
6. 不建議在使用莫須瘤靜脈注射的情況下，以活病毒疫苗接種。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。

懷 孕 期：1. 不可對孕婦投予莫須瘤靜脈注射劑，除非可能的效益超過潛在的風險。
2. 在使用莫須瘤靜脈注射劑治療期間及之後 12 個月內，產齡婦女應使用有效的避孕方法。

授 乳 期：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靜脈注射劑。

儲 存：1. 儲存注射小瓶在 2 到 8°C(在冰箱內)。切勿冷凍。為了避免光線照射，將容器放在盒子內。
2. 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，通常在 2-8°C 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。

配 製 與 安 定 性：1. 在無菌條件下抽取莫須瘤靜脈注射劑的需要量，注入 0.9%生理食鹽水或 5%葡萄糖溶液的輸注液袋中，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。
2. 配製後的溶液在 2°C 到 8°C 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。