

**莫須瘤**Ⓞ<sup>ⓘ</sup> 皮下注射劑 Ⓞ<sup>Ⓘ</sup> 衛部醫發輸字第001022號

**MabThera**® Solution for Subcutaneous Injection

**Roche**

## 1. 說明

- 治療/藥理分類**

抗腫瘤劑

ATC Code: L01XC02
- 劑型**

皮下注射溶液。
- 使用途徑**

皮下注射(SC)。
- 無菌/放射性**

無菌。
- 成分及含量**

有效成分： rituximab。
莫須瘤皮下注射劑(MabThera SC)為無色至淡黃、澄清至乳白色的溶液，以無菌、無防腐劑、無熱原、單劑量小瓶包裝。
莫須瘤皮下注射劑(MabThera SC)內含重組人類hyaluronidase (rHuPH20)成分，進行皮下注射時，此成分將提高注射劑內的藥物在體內的散佈效率。
配劑名： rHuPH20, L-histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate, α,α-trehalose hydrate, L-methionine, Polysorbate 80, water for injection
用於非何杰金氏淋巴瘤之皮下注射劑型：
單劑量小瓶內含 1400毫克/11.7毫升(裝於15毫升小瓶)。
用於慢性淋巴細胞白血病及皮下注射劑型：
單劑量小瓶內含1600毫克/13.4毫升(裝於20毫升小瓶)。

## 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的低程度B-細胞非何杰金氏淋巴瘤，且對標準治療產生療效反應之維持治療。
- 併用CVP或CHOP化學療法用於未經治療之和緩性(組織形態為濾泡型)B細胞非何杰金氏淋巴瘤的患者。
- 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。

用於低度惡化淋巴瘤患者對誘導療法產生反應之後的維持治療用藥。***慢性淋巴細胞白血病***

- 莫須瘤(MabThera)適用於與fludarabine及cytosphamide併用，做為CD20陽性慢性淋巴細胞白血病(CLL)患者的第一線用藥。
- 莫須瘤(MabThera)適用於與化學療法併用，做為復發/頑固性的CD20陽性慢性淋巴細胞白血病患者的治療用藥。

## 2.2 用法用量

**一般**
使用任何其他替代的生物製劑藥品前，必須取得處方醫師之同意。
請務必核對藥品包裝標示，確保依處方規定採用正確之製劑劑型(IV或SC)及劑量。

莫須瘤(MabThera)無不可立即取得急救設施的地點授予，並由具有經驗的專業醫護人員密切監測病人情況。

**前置用藥與前置用藥：**

每次在注射莫須瘤(MabThera)前應該給予前置用藥(primedication)，包括止痛劑(例如paracetamol/acetaminophen)及抗嘔吐劑(例如difenhydramine)。
莫須瘤皮下注射劑(NHL)或慢性淋巴細胞白血(CLL)病人在注射前已應考慮給予葡萄糖皮質素(glucocorticoids)作為前置用藥，特別是授予莫須瘤(MabThera)時需在合併使用各類固醇化學療法的情況下。
對CLL病人，建議在注射前開始服用適量的水份，並授予尿緩合成劑藥(uricosostatics)，藉以降低出現腫脹溶解症候群的危險。對非淋巴瘤計數 >25x10<sup>9</sup>/公升的CLL病人，建議在即將注射莫須瘤(MabThera)之前先給予注射 prednisone/prednisolon 100毫克，藉以降低急性輸注反應及(或)細胞毒素釋出症候群的發生率與嚴重度。

***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，化學藥物標準劑量的調降原則應該被應用。

莫須瘤皮下注射劑(MabThera SC)不可用於靜脈注射*(見A.2使用、操作及處置之特別警告)*。

莫須瘤皮下注射劑1400毫克(MabThera SC 1400 mg)僅可用於治療非何杰金氏淋巴瘤(NHL)。
莫須瘤皮下注射劑1600毫克(MabThera SC 1600 mg)僅可用於治療慢性淋巴細胞白血病(CLL)。
莫須瘤皮下注射劑將MabThera SC大瓶裝，不可用於輸注、輸血、局部或硬化的皮膚病，或是有致死或戒藥的風險。目前並未注射於身體其他部位的相關資料，故此注射時應為靜脈注射。

MabThera SC治療期間，若須接受其他部位的皮下注射劑病治療，最好在不同的注射部位進行。

MabThera SC 1400 mg的注射時間約為5分鐘。

MabThera SC 1600 mg的注射時間約為7分鐘。

若任一劑次治療中斷，可重新進行注射或更換至其他部位注射。
所有病人於第一劑莫須瘤輸注以注射劑(MabThera IV)靜脈方式授予。病人於第一次療程產生輸注注射相關反應的風險極低。以MabThera IV進行初始治療時，輸注速率應維持在每小時50毫克/平方公尺體表面積(見第2.4節**特殊注意事項**)。皮下注射劑(MabThera SC)必須在第二劑或以後的週期地用(請見下文中的**第二劑授予：靜脈輸注劑型與皮下注射劑型**)。
**第一劑授予：靜脈輸注劑型**
每次授予莫須瘤(MabThera IV)必須以輸注劑輸注375毫克/平方公尺體表面積的方式給藥。首次的建議輸注速率為50毫克/小時，之後可以每30分鐘提高50毫克/小時的速率增加，輸注速率最多不應超過400毫克/小時。
**後續授予：皮下注射劑型**
無法接受MabThera IV劑量輸注的病人，應於後續週期繼續以MabThera IV治療，直到成功給予全劑量MabThera IV。
可接受MabThera IV劑量輸注的病人，在第二劑或後續給藥可以MabThera SC皮下注射治療*(見2.4節**特殊注意事項**)*。

**標準劑量**
**低度惡化濾泡型非何杰金氏淋巴瘤(Low-grade or Follicular Non-Hodgkin’s Lymphoma (NHL))**
**起始治療**

皮下注射合併CVP或CHOP治療。
使用MabThera SC的時機應為在各化療週期的第7天或第1天，如果治療包含葡萄糖皮質素(glucocorticoids)，應該在其之後授予。

MabThera IV (R-IV)併用CVP或CHOP的標準劑量為375毫克/平方公尺體表面積(第一週期靜脈注射) 之後可以以MabThera SC (R-SC) 1400毫克固定劑量(任何體表面積)進行皮下注射。

第1週期R-IV與CVP或CHOP 7個週期的R-SC與CVP或CHOP(每個週期21天)不建議本品以單方每週授予的方式用於低度或低度至非何杰金氏淋巴瘤的起始治療。發復後治療，因本品每方每週授予的安全性並非確定。

**維持治療：**接受治療的病人若對標準治療有反應，可接受每2個月一次MabThera SC 1400毫克固定劑量的維持治療，直到疾病惡化或最長每兩年(共12次注射)為止。

針對復發/頑固性的病人，在對標準療法產生療效反應後，即可使用MabThera SC為維持治療用藥，用法為每3個月授予一次1400毫克固定劑量，直到出現病情惡化的現象，或最長為期兩年的治療期(共8次注射)。

**瀰漫性大型細胞非何杰金氏淋巴瘤(Diffuse Large B-cell NHL)**
對瀰漫性大型B細胞淋巴瘤患者進行MabThera IV、MabThera SC 1400毫克與CHOP (cyclophosphamide , doxorubicin , prednisone與vincristine)化學療法合併使用。

MabThera SC的建議劑量為1400毫克固定劑量，不論病人的體表面積，應於各化療週期第一天靜脈授予CHOP的葡萄糖皮質素(glucocorticoids)後給藥，共計8個週期(第1週期R-IV與CVP 7個週期)的R-SC與CHOP，共8個週期(每個週期為21天)。

**慢性淋巴細胞白血病(Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL))**
與化學療法併用的MabThera SC建議劑量為1600毫克固定劑量，不論病人的體表面積，應於各化療週期第一天給藥，共計6個週期(第1週期R-IV 5個週期的R-SC，共6個週期)。應於注射莫須瘤(MabThera)之後再進行化學療法。

**2.1 特殊劑量指示**
**小兒使用**
尚未建立莫須瘤(MabThera)對兒童與青少年(≥2且<18歲)病人的安全性和有效性。
**老年人使用**
對≥65歲的病人，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頭蛋白過敏的病人禁用莫須瘤(MabThera)。

## 2.4 警語與注意事項

- 一般
  - 加強追蹤生物製劑的使用，所給予生物製劑的商品名及批號應清楚登記於病人檔案中。
- 非何杰金氏淋巴瘤病人
  - 輸注注射劑反應**
莫須瘤(MabThera)含有發生輸注注射相關反應(infusion/administration-related reaction) 的可能和細胞毒素(cytokines)及/或其他化學藥物(chemical mediators)的釋放有關。細胞毒素釋放症候群(cytokine release syndrome)在臨床上也可能無法預測和急性過敏反應區別。
  - MabThera IV輸注相關反應***
莫須瘤(MabThera)上市後曾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是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、血管性水腫以及其它症狀之外(見2.6不良反應)，也會出現肺病徵狀。在某些情況下應發生腫脹性溶血反應及不同程度的特徵。高腫脹負荷(high tumor burden)與循環系統細胞數目很高(>25x10<sup>9</sup>/公升)例如罹患慢性淋巴細胞白血病(CLL)或慢性淋巴細胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma)病人發生嚴重輸注相關反應的風險極高。輸注反應的發生率在靜脈注射出現可逆反應。一般建議使用prednisone/prednisolone與paracetamol/acetaminophen輸注注射劑相關反應。有時病人可能需大量腎上腺素注射以穩定生理學鹽水等額外治療。當症狀完全解除後，多數情況下可將點滴速率降低50%(如從每小時100毫克降低至每小時50毫克)重新開始注射。多數兒童不具生命威脅性且相關反應的病人已完成整個莫須瘤(MabThera)療程。於恢復與症狀完全清透之後再對病人進行進一步治療的結果顯示，病人稀少重複出現嚴重輸注相關反
- 禁忌
  - 已知對rituximab及此產品的任何賦形劑或鼠頭蛋白過敏的病人禁用莫須瘤(MabThera)。
- 警語與注意事項
  - 一般
    - 加強追蹤生物製劑的使用，所給予生物製劑的商品名及批號應清楚登記於病人檔案中。
  - 非何杰金氏淋巴瘤病人
    - 輸注注射劑反應**
莫須瘤(MabThera)含有發生輸注注射相關反應(infusion/administration-related reaction) 的可能和細胞毒素(cytokines)及/其他化學藥物(chemical mediators)的釋放有關。細胞毒素釋放症候群(cytokine release syndrome)在臨床上也可能無法預測和急性過敏反應區別。
    - MabThera IV輸注相關反應***
莫須瘤(MabThera)上市後曾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是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、血管性水腫以及其它症狀之外(見2.6不良反應)，也會出現肺病徵狀。在某些情況下應發生腫脹性溶血反應及不同程度的特徵。高腫脹負荷(high tumor burden)與循環系統細胞數目很高(>25x10<sup>9</sup>/公升)例如罹患慢性淋巴細胞白血病(CLL)或慢性淋巴細胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma)病人發生嚴重輸注相關反應的風險極高。輸注反應的發生率在靜脈注射出現可逆反應。一般建議使用prednisone/prednisolone與paracetamol/acetaminophen輸注注射劑相關反應。有時病人可能需大量腎上腺素注射以穩定生理學鹽水等額外治療。當症狀完全解除後，多數情況下可將點滴速率降低50%(如從每小時100毫克降低至每小時50毫克)重新開始注射。多數兒童不具生命威脅性且相關反應的病人已完成整個莫須瘤(MabThera)療程。於恢復與症狀完全清透之後再對病人進行進一步治療的結果顯示，病人稀少重複出現嚴重輸注相關反
  - 禁忌
    - 已知對rituximab及此產品的任何賦形劑或鼠頭蛋白過敏的病人禁用莫須瘤(MabThera)。
  - 警語與注意事項
    - 一般
      - 加強追蹤生物製劑的使用，所給予生物製劑的商品名及批號應清楚登記於病人檔案中。
    - 非何杰金氏淋巴瘤病人
      - 輸注注射劑反應**
莫須瘤(MabThera)含有發生輸注注射相關反應(infusion/administration-related reaction) 的可能和細胞毒素(cytokines)及/其他化學藥物(chemical mediators)的釋放有關。細胞毒素釋放症候群(cytokine release syndrome)在臨床上也可能無法預測和急性過敏反應區別。
      - MabThera IV輸注相關反應***
莫須瘤(MabThera)上市後曾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是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、血管性水腫以及其它症狀之外(見2.6不良反應)，也會出現肺病徵狀。在某些情況下應發生腫脹性溶血反應及不同程度的特徵。高腫脹負荷(high tumor burden)與循環系統細胞數目很高(>25x10<sup>9</sup>/公升)例如罹患慢性淋巴細胞白血病(CLL)或慢性淋巴細胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma)病人發生嚴重輸注相關反應的風險極高。輸注反應的發生率在靜脈注射出現可逆反應。一般建議使用prednisone/prednisolone與paracetamol/acetaminophen輸注注射劑相關反應。有時病人可能需大量腎上腺素注射以穩定生理學鹽水等額外治療。當症狀完全解除後，多數情況下可將點滴速率降低50%(如從每小時100毫克降低至每小時50毫克)重新開始注射。多數兒童不具生命威脅性且相關反應的病人已完成整個莫須瘤(MabThera)療程。於恢復與症狀完全清透之後再對病人進行進一步治療的結果顯示，病人稀少重複出現嚴重輸注相關反
    - 禁忌
      - 已知對rituximab及此產品的任何賦形劑或鼠頭蛋白過敏的病人禁用莫須瘤(MabThera)。
    - 警語與注意事項
      - 一般
        - 加強追蹤生物製劑的使用，所給予生物製劑的商品名及批號應清楚登記於病人檔案中。
      - 非何杰金氏淋巴瘤病人
        - 輸注注射劑反應**
莫須瘤(MabThera)含有發生輸注注射相關反應(infusion/administration-related reaction) 的可能和細胞毒素(cytokines)及/其他化學藥物(chemical mediators)的釋放有關。細胞毒素釋放症候群(cytokine release syndrome)在臨床上也可能無法預測和急性過敏反應區別。
        - MabThera IV輸注相關反應***
莫須瘤(MabThera)上市後曾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是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、血管性水腫以及其它症狀之外(見2.6不良反應)，也會出現肺病徵狀。在某些情況下應發生腫脹性溶血反應及不同程度的特徵。高腫脹負荷(high tumor burden)與循環系統細胞數目很高(>25x10<sup>9</sup>/公升)例如罹患慢性淋巴細胞白血病(CLL)或慢性淋巴細胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma)病人發生嚴重輸注相關反應的風險極高。輸注反應的發生率在靜脈注射出現可逆反應。一般建議使用prednisone/prednisolone與paracetamol/acetaminophen輸注注射劑相關反應。有時病人可能需大量腎上腺素注射以穩定生理學鹽水等額外治療。當症狀完全解除後，多數情況下可將點滴速率降低50%(如從每小時100毫克降低至每小時50毫克)重新開始注射。多數兒童不具生命威脅性且相關反應的病人已完成整個莫須瘤(MabThera)療程。於恢復與症狀完全清透之後再對病人進行進一步治療的結果顯示，病人稀少重複出現嚴重輸注相關反
      - 禁忌
        - 已知對rituximab及此產品的任何賦形劑或鼠頭蛋白過敏的病人禁用莫須瘤(MabThera)。
      - 警語與注意事項
        - 一般
          - 加強追蹤生物製劑的使用，所給予生物製劑的商品名及批號應清楚登記於病人檔案中。
        - 非何杰金氏淋巴瘤病人
          - 輸注注射劑反應**
莫須瘤(MabThera)含有發生輸注注射相關反應(infusion/administration-related reaction) 的可能和細胞毒素(cytokines)及/其他化學藥物(chemical mediators)的釋放有關。細胞毒素釋放症候群(cytokine release syndrome)在臨床上也可能無法預測和急性過敏反應區別。
          - MabThera IV輸注相關反應***
莫須瘤(MabThera)上市後曾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是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、血管性水腫以及其它症狀之外(見2.6不良反應)，也會出現肺病徵狀。在某些情況下應發生腫脹性溶血反應及不同程度的特徵。高腫脹負荷(high tumor burden)與循環系統細胞數目很高(>25x10<sup>9</sup>/公升)例如罹患慢性淋巴細胞白血病(CLL)或慢性淋巴細胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma)病人發生嚴重輸注相關反應的風險極高。輸注反應的發生率在靜脈注射出現可逆反應。一般建議使用prednisone/prednisolone與paracetamol/acetaminophen輸注注射劑相關反應。有時病人可能需大量腎上腺素注射以穩定生理學鹽水等額外治療。當症狀完全解除後，多數情況下可將點滴速率降低50%(如從每小時100毫克降低至每小時50毫克)重新開始注射。多數兒童不具生命威脅性且相關反應的病人已完成整個莫須瘤(MabThera)療程。於恢復與症狀完全清透之後再對病人進行進一步治療的結果顯示，病人稀少重複出現嚴重輸注相關反
        - 禁忌
          - 已知對rituximab及此產品的任何賦形劑或鼠頭蛋白過敏的病人禁用莫須瘤(MabThera)。
        - 警語與注意事項
          - 一般
            - 加強追蹤生物製劑的使用，所給予生物製劑的商品名及批號應清楚登記於病人檔案中。
          - 非何杰金氏淋巴瘤病人
            - 輸注注射劑反應**
莫須瘤(MabThera)含有發生輸注注射相關反應(infusion/administration-related reaction) 的可能和細胞毒素(cytokines)及/其他化學藥物(chemical mediators)的釋放有關。細胞毒素釋放症候群(cytokine release syndrome)在臨床上也可能無法預測和急性過敏反應區別。
            - MabThera IV輸注相關反應***
莫須瘤(MabThera)上市後曾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是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、血管性水腫以及其它症狀之外(見2.6不良反應)，也會出現肺病徵狀。在某些情況下應發生腫脹性溶血反應及不同程度的特徵。高腫脹負荷(high tumor burden)與循環系統細胞數目很高(>25x10<sup>9</sup>/公升)例如罹患慢性淋巴細胞白血病(CLL)或慢性淋巴細胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma)病人發生嚴重輸注相關反應的風險極高。輸注反應的發生率在靜脈注射出現可逆反應。一般建議使用prednisone/prednisolone與paracetamol/acetaminophen輸注注射劑相關反應。有時病人可能需大量腎上腺素注射以穩定生理學鹽水等額外治療。當症狀完全解除後，多數情況下可將點滴速率降低50%(如從每小時100毫克降低至每小時50毫克)重新開始注射。多數兒童不具生命威脅性且相關反應的病人已完成整個莫須瘤(MabThera)療程。於恢復與症狀完全清透之後再對病人進行進一步治療的結果顯示，病人稀少重複出現嚴重輸注相關反
          - 禁忌
            - 已知對rituximab及此產品的任何賦形劑或鼠頭蛋白過敏的病人禁用莫須瘤(MabThera)。
          - 警語與注意事項
            - 一般
              - 加強追蹤生物製劑的使用，所給予生物製劑的商品名及批號應清楚登記於病人檔案中。
            - 非何杰金氏淋巴瘤病人
              - 輸注注射劑反應**
莫須瘤(MabThera)含有發生輸注注射相關反應(infusion/administration-related reaction) 的可能和細胞毒素(cytokines)及/其他化學藥物(chemical mediators)的釋放有關。細胞毒素釋放症候群(cytokine release syndrome)在臨床上也可能無法預測和急性過敏反應區別。
              - MabThera IV輸注相關反應***
莫須瘤(MabThera)上市後曾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是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、血管性水腫以及其它症狀之外(見2.6不良反應)，也會出現肺病徵狀。在某些情況下應發生腫脹性溶血反應及不同程度的特徵。高腫脹負荷(high tumor burden)與循環系統細胞數目很高(>25x10<sup>9</sup>/公升)例如罹患慢性淋巴細胞白血病(CLL)或慢性淋巴細胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma)病人發生嚴重輸注相關反應的風險極高。輸注反應的發生率在靜脈注射出現可逆反應。一般建議使用prednisone/prednisolone與paracetamol/acetaminophen輸注注射劑相關反應。有時病人可能需大量腎上腺素注射以穩定生理學鹽水等額外治療。當症狀完全解除後，多數情況下可將點滴速率降低50%(如從每小時100毫克降低至每小時50毫克)重新開始注射。多數兒童不具生命威脅性且相關反應的病人已完成整個莫須瘤(MabThera)療程。於恢復與症狀完全清透之後再對病人進行進一步治療的結果顯示，病人稀少重複出現嚴重輸注相關反
            - 禁忌
              - 已知對rituximab及此產品的任何賦形劑或鼠頭蛋白過敏的病人禁用莫須瘤(MabThera)。
            - 警語與注意事項
              - 一般
                - 加強追蹤生物製劑的使用，所給予生物製劑的商品名及批號應清楚登記於病人檔案中。
              - 非何杰金氏淋巴瘤病人
                - 輸注注射劑反應**
莫須瘤(MabThera)含有發生輸注注射相關反應(infusion/administration-related reaction) 的可能和細胞毒素(cytokines)及/其他化學藥物(chemical mediators)的釋放有關。細胞毒素釋放症候群(cytokine release syndrome)在臨床上也可能無法預測和急性過敏反應區別。
                - MabThera IV輸注相關反應***
莫須瘤(MabThera)上市後曾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是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、血管性水腫以及其它症狀之外(見2.6不良反應)，也會出現肺病徵狀。在某些情況下應發生腫脹性溶血反應及不同程度的特徵。高腫脹負荷(high tumor burden)與循環系統細胞數目很高(>25x10<sup>9</sup>/公升)例如罹患慢性淋巴細胞白血病(CLL)或慢性淋巴細胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma)病人發生嚴重輸注相關反應的風險極高。輸注反應的發生率在靜脈注射出現可逆反應。一般建議使用prednisone/prednisolone與paracetamol/acetaminophen輸注注射劑相關反應。有時病人可能需大量腎上腺素注射以穩定生理學鹽水等額外治療。當症狀完全解除後，多數情況下可將點滴速率降低50%(如從每小時100毫克降低至每小時50毫克)重新開始注射。多數兒童不具生命威脅性且相關反應的病人已完成整個莫須瘤(MabThera)療程。於恢復與症狀完全清透之後再對病人進行進一步治療的結果顯示，病人稀少重複出現嚴重輸注相關反
              - 禁忌
                - 已知對rituximab及此產品的任何賦形劑或鼠頭蛋白過敏的病人禁用莫須瘤(MabThera)。
              - 警語與注意事項
                - 一般
                  - 加強追蹤生物製劑的使用，所給予生物製劑的商品名及批號應清楚登記於病人檔案中。
                - 非何杰金氏淋巴瘤病人
                  - 輸注注射劑反應**
莫須瘤(MabThera)含有發生輸注注射相關反應(infusion/administration-related reaction) 的可能和細胞毒素(cytokines)及/其他化學藥物(chemical mediators)的釋放有關。細胞毒素釋放症候群(cytokine release syndrome)在臨床上也可能無法預測和急性過敏反應區別。
                  - MabThera IV輸注相關反應***
莫須瘤(MabThera)上市後曾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是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、血管性水腫以及其它症狀之外(見2.6不良反應)，也會出現肺病徵狀。在某些情況下應發生腫脹性溶血反應及不同程度的特徵。高腫脹負荷(high tumor burden)與循環系統細胞數目很高(>25x10<sup>9</sup>/公升)例如罹患慢性淋巴細胞白血病(CLL)或慢性淋巴細胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma)病人發生嚴重輸注相關反應的風險極高。輸注反應的發生率在靜脈注射出現可逆反應。一般建議使用prednisone/prednisolone與paracetamol/acetaminophen輸注注射劑相關反應。有時病人可能需大量腎上腺素注射以穩定生理學鹽水等額外治療。當症狀完全解除後，多數情況下可將點滴速率降低50%(如從每小時100毫克降低至每小時50毫克)重新開始注射。多數兒童不具生命威脅性且相關反應的病人已完成整個莫須瘤(MabThera)療程。於恢復與症狀完全清透之後再對病人進行進一步治療的結果顯示，病人稀少重複出現嚴重輸注相關反
                - 禁忌
                  - 已知對rituximab及此產品的任何賦形劑或鼠頭蛋白過敏的病人禁用莫須瘤(MabThera)。
                - 警語與注意事項
                  - 一般
                    - 加強追蹤生物製劑的使用，所給予生物製劑的商品名及批號應清楚登記於病人檔案中。
                  - 非何杰金氏淋巴瘤病人
                    - 輸注注射劑反應**
莫須瘤(MabThera)含有發生輸注注射相關反應(infusion/administration-related reaction) 的可能和細胞毒素(cytokines)及/其他化學藥物(chemical mediators)的釋放有關。細胞毒素釋放症候群(cytokine release syndrome)在臨床上也可能無法預測和急性過敏反應區別。
                    - MabThera IV輸注相關反應***
莫須瘤(MabThera)上市後曾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是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、血管性水腫以及其它症狀之外(見2.6不良反應)，也會出現肺病徵狀。在某些情況下應發生腫脹性溶血反應及不同程度的特徵。高腫脹負荷(high tumor burden)與循環系統細胞數目很高(>25x10<sup>9</sup>/公升)例如罹患慢性淋巴細胞白血病(CLL)或慢性淋巴細胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma)病人發生嚴重輸注相關反應的風險極高。輸注反應的發生率在靜脈注射出現可逆反應。一般建議使用prednisone/prednisolone與paracetamol/acetaminophen輸注注射劑相關反應。有時病人可能需大量腎上腺素注射以穩定生理學鹽水等額外治療。當症狀完全解除後，多數情況下可將點滴速率降低50%(如從每小時100毫克降低至每小時50毫克)重新開始注射。多數兒童不具生命威脅性且相關反應的病人已完成整個莫須瘤(MabThera)療程。於恢復與症狀完全清透之後再對病人進行進一步治療的結果顯示，病人稀少重複出現嚴重輸注相關反
                  - 禁忌
                    - 已知對rituximab及此產品的任何賦形劑或鼠頭蛋白過敏的病人禁用莫須瘤(MabThera)。
                  - 警語與注意事項
                    - 一般
                      - 加強追蹤生物製劑的使用，所給予生物製劑的商品名及批號應清楚登記於病人檔案中。
                    - 非何杰金氏淋巴瘤病人
                      - 輸注注射劑反應**
莫須瘤(MabThera)含有發生輸注注射相關反應(infusion/administration-related reaction) 的可能和細胞毒素(cytokines)及/其他化學藥物(chemical mediators)的釋放有關。細胞毒素釋放症候群(cytokine release syndrome)在臨床上也可能無法預測和急性過敏反應區別。
                      - MabThera IV輸注相關反應***
莫須瘤(MabThera)上市後曾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是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、血管性水腫以及其它症狀之外(見2.6不良反應)，也會出現肺病徵狀。在某些情況下應發生腫脹性溶血反應及不同程度的特徵。高腫脹負荷(high tumor burden)與循環系統細胞數目很高(>25x10<sup>9</sup>/公升)例如罹患慢性淋巴細胞白血病(CLL)或慢性淋巴細胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma)病人發生嚴重輸注相關反應的風險極高。輸注反應的發生率在靜脈注射出現可逆反應。一般建議使用prednisone/prednisolone與paracetamol/acetaminophen輸注注射劑相關反應。有時病人可能需大量腎上腺素注射以穩定生理學鹽水等額外治療。當症狀完全解除後，多數情況下可將點滴速率降低50%(如從每小時100毫克降低至每小時50毫克)重新開始注射。多數兒童不具生命威脅性且相關反應的病人已完成整個莫須瘤(MabThera)療程。於恢復與症狀完全清透之後再對病人進行進一步治療的結果顯示，病人稀少重複出現嚴重輸注相關反
                    - 禁忌
                      - 已知對rituximab及此產品的任何賦形劑或鼠頭蛋白過敏的病人禁用莫須瘤(MabThera)。
                    - 警語與注意事項
                      - 一般
                        - 加強追蹤生物製劑的使用，所給予生物製劑的商品名及批號應清楚登記於病人檔案中。
                      - 非何杰金氏淋巴瘤病人
                        - 輸注注射劑反應**
莫須瘤(MabThera)含有發生輸注注射相關反應(infusion/administration-related reaction) 的可能和細胞毒素(cytokines)及/其他化學藥物(chemical mediators)的釋放有關。細胞毒素釋放症候群(cytokine release syndrome)在臨床上也可能無法預測和急性過敏反應區別。
                        - MabThera IV輸注相關反應***
莫須瘤(MabThera)上市後曾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是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、血管性水腫以及其它症狀之外(見2.6不良反應)，也會出現肺病徵狀。在某些情況下應發生腫脹性溶血反應及不同程度的特徵。高腫脹負荷(high tumor burden)與循環系統細胞數目很高(>25x10<sup>9</sup>/公升)例如罹患慢性淋巴細胞白血病(CLL)或慢性淋巴細胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma)病人發生嚴重輸注相關反應的風險極高。輸注反應的發生率在靜脈注射出現可逆反應。一般建議使用prednisone/prednisolone與paracetamol/acetaminophen輸注注射劑相關反應。有時病人可能需大量腎上腺素注射以穩定生理學鹽水等額外治療。當症狀完全解除後，多數情況下可將點滴速率降低50%(如從每小時100毫克降低至每小時50毫克)重新開始注射。多數兒童不具生命威脅性且相關反應的病人已完成整個莫須瘤(MabThera)療程。於恢復與症狀完全清透之後再對病人進行進一步治療的結果顯示，病人稀少重複出現嚴重輸注相關反
                      - 禁忌
                        - 已知對rituximab及此產品的任何賦形劑或鼠頭蛋白過敏的病人禁用莫須瘤(MabThera)。
                      - 警語與注意事項
                        - 一般
                          - 加強追蹤生物製劑的使用，所給予生物製劑的商品名及批號應清楚登記於病人檔案中。
                        - 非何杰金氏淋巴瘤病人
                          - 輸注注射劑反應**
莫須瘤(MabThera)含有發生輸注注射相關反應(infusion/administration-related reaction) 的可能和細胞毒素(cytokines)及/其他化學藥物(chemical mediators)的釋放有關。細胞毒素釋放症候群(cytokine release syndrome)在臨床上也可能無法預測和急性過敏反應區別。
                          - MabThera IV輸注相關反應***
莫須瘤(MabThera)上市後曾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是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、血管性水腫以及其它症狀之外(見2.6不良反應)，也會出現肺病徵狀。在某些情況下應發生腫脹性溶血反應及不同程度的特徵。高腫脹負荷(high tumor burden)與循環系統細胞數目很高(>25x10<sup>9</sup>/公升)例如罹患慢性淋巴細胞白血病(CLL)或慢性淋巴細胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma)病人發生嚴重輸注相關反應的風險極高。輸注反應的發生率在靜脈注射出現可逆反應。一般建議使用prednisone/prednisolone與paracetamol/acetaminophen輸注注射劑相關反應。有時病人可能需大量腎上腺素注射以穩定生理學鹽水等額外治療。當症狀完全解除後，多數情況下可將點滴速率降低50%(如從每小時100毫克降低至每小時50毫克)重新開始注射。多數兒童不具生命威脅性且相關反應的病人已完成整個莫須瘤(MabThera)療程。於恢復與症狀完全清透之後再對病人進行進一步治療的結果顯示，病人稀少重複出現嚴重輸注相關反
                        - 禁忌
                          - 已知對rituximab及此產品的任何賦形劑或鼠頭蛋白過敏的病人禁用莫須瘤(MabThera)。
                        - 警語與注意事項
                          - 一般
                            - 加強追蹤生物製劑的使用，所給予生物製劑的商品名及批號應清楚登記於病人檔案中。
                          - 非何杰金氏淋巴瘤病人
                            - 輸注注射劑反應**
莫須瘤(MabThera)含有發生輸注注射相關反應(infusion/administration-related reaction) 的可能和細胞毒素(cytokines)及/其他化學藥物(chemical mediators)的釋放有關。細胞毒素釋放症候群(cytokine release syndrome)在臨床上也可能無法預測和急性過敏反應區別。
                            - MabThera IV輸注相關反應***
莫須瘤(MabThera)上市後曾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是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、血管性水腫以及其它症狀之外(見2.6不良反應)，也會出現肺病徵狀。在某些情況下應發生腫脹性溶血反應及不同程度的特徵。高腫脹負荷(high tumor burden)與循環系統細胞數目很高(>25x10<sup>9</sup>/公升)例如罹患慢性淋巴細胞白血病(CLL)或慢性淋巴細胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma)病人發生嚴重輸注相關反應的風險極高。輸注反應的發生率在靜脈注射出現可逆反應。一般建議使用prednisone/prednisolone與paracetamol/acetaminophen輸注注射劑相關反應。有時病人可能需大量腎上腺素注射以穩定生理學鹽水等額外治療。當症狀完全解除後，多數情況下可將點滴速率降低50%(如從每小時100毫克降低至每小時50毫克)重新開始注射。多數兒童不具生命威脅性且相關反應的病人已完成整個莫須瘤(MabThera)療程。於恢復與症狀完全清透之後再對病人進行進一步治療的結果顯示，病人稀少重複出現嚴重輸注相關反
                          - 禁忌
                            - 已知對rituximab及此產品的任何賦形劑或鼠頭蛋白過敏的病人禁用莫須瘤(MabThera)。
                          - 警語與注意事項
                            - 一般
                              - 加強追蹤生物製劑的使用，所給予生物製劑的商品名及批號應清楚登記於病人檔案中。
                            - 非何杰金氏淋巴瘤病人
                              - 輸注注射劑反應**
莫須瘤(MabThera)含有發生輸注注射相關反應(infusion/administration-related reaction) 的可能和細胞毒素(cytokines)及/其他化學藥物(chemical mediators)的釋放有關。細胞毒素釋放症候群(cytokine release syndrome)在臨床上也可能無法預測和急性過敏反應區別。
                              - MabThera IV輸注相關反應***
莫須瘤(MabThera)上市後曾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是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、血管性水腫以及其它症狀之外(見2.6不良反應)，也會出現肺病徵狀。在某些情況下應發生腫脹性溶血反應及不同程度的特徵。高腫脹負荷(high tumor burden)與循環系統細胞數目很高(>25x10<sup>9</sup>/公升)例如罹患慢性淋巴細胞白血病(CLL)或慢性淋巴細胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma)病人發生嚴重輸注相關反應的風險極高。輸注反應的發生率在靜脈注射出現可逆反應。一般建議使用prednisone/prednisolone與paracetamol/acetaminophen輸注注射劑相關反應。有時病人可能需大量腎上腺素注射以穩定生理學鹽水等額外治療。當症狀完全解除後，多數情況下可將點滴速率降低50%(如從每小時100毫克降低至每小時50毫克)重新開始注射。多數兒童不具生命威脅性且相關反應的病人已完成整個莫須瘤(MabThera)療程。於恢復與症狀完全清透之後再對病人進行進一步治療的結果顯示，病人稀少重複出現嚴重輸注相關反
                            - 禁忌
                              - 已知對rituximab及此產品的任何賦形劑或鼠頭蛋白過敏的病人禁用莫須瘤(MabThera)。
                            - 警語與注意事項
                              - 一般
                                - 加強追蹤生物製劑的使用，所給予生物製劑的商品名及批號應清楚登記於病人檔案中。
                              - 非何杰金氏淋巴瘤病人
                                - 輸注注射劑反應**
莫須瘤(MabThera)含有發生輸注注射相關反應(infusion/administration-related reaction) 的可能和細胞毒素(cytokines)及/其他化學藥物(chemical mediators)的釋放有關。細胞毒素釋放症候群(cytokine release syndrome)在臨床上也可能無法預測和急性過敏反應區別。
                                - MabThera IV輸注相關反應***
莫須瘤(MabThera)上市後曾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是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、血管性水腫以及其它症狀之外(見2.6不良反應)，也會出現肺病徵狀。在某些情況下應發生腫脹性溶血反應及不同程度的特徵。高腫脹負荷(high tumor burden)與循環系統細胞數目很高(>25x10<sup>9</sup>/公升)例如罹患慢性淋巴細胞白血病(CLL)或慢性淋巴細胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma)病人發生嚴重輸注相關反應的風險極高。輸注反應的發生率在靜脈注射出現可逆反應。一般建議使用prednisone/prednisolone與paracetamol/acetaminophen輸注注射劑相關反應。有時病人可能需大量腎上腺素注射以穩定生理學鹽水等額外治療。當症狀完全解除後，多數情況下可將點滴速率降低50%(如從每小時100毫克降低至每小時50毫克)重新開始注射。多數兒童不具生命威脅性且相關反應的病人已完成整個莫須瘤(MabThera)療程。於恢復與症狀完全清透之後再對病人進行進一步治療的結果顯示，病人稀少重複出現嚴重輸注相關反

|                                     |              | 第二部分                     |                          |
|-------------------------------------|--------------|--------------------------|--------------------------|
|                                     |              | N=176                    |                          |
|                                     |              | MabThera 靜脈輸注(IV) (N=88) | MabThera 皮下注射(SC) (N=88) |
| ORR*                                | 點估計值         | 80.7% (n=71)             | 85.2% (n=75)             |
|                                     | 95%信賴區間      | [70.9%, 88.3%]           | [76.1%, 91.9%]           |
| CRR*                                | 點估計值         | 31.8% (n=28)             | 27.3% (n=24)             |
|                                     | 95%信賴區間      | [22.3%, 42.6%]           | [18.3%, 37.8%]           |
| PFS <sup>b</sup>                    | PFS事件比例      | 42.0% (n=37)             | 34.1% (n=30)             |
|                                     | 風險比(95%信賴區間) | 0.76 [0.47%, 1.23%]      |                          |
| ORR：整體反應率                           |              |                          |                          |
| CRR：完全反應率                           |              |                          |                          |
| PFS：無惡化存活期(發生事件、疾病惡化/復發或因任何原因死亡的比例) |              |                          |                          |
| *：第3個月追蹤回診時(第2部分)                   |              |                          |                          |
| <sup>b</sup> ：最終分析時(追蹤中位數53個月)      |              |                          |                          |

整體而言，結果證實MabThera SC 1600 mg的利處/風險概況與MabThera IV 500 mg/m<sup>2</sup>相當。

**3.1.3 免疫原性**

如同所有的治療蛋白質，接受莫須瘤(MabThera)治療的病人中亦可能產生免疫反應。資料所顯示的是使用酵素連結免疫吸附分析法(ELISA)檢測結果認為anti-rituximab抗體陽性的病人人數。免疫原性分析法的結果可能受多項因子影響，包括分析法的敏感度與特異性、檢體處理方式、檢體收集時間、併用的藥品與潛在疾病。基於這些原因，若以anti-rituximab抗體之發生率比較其他試驗或對於其他藥品抗體之發生率，可能會產生誤導結果。

皮下注射劑型研發計畫的資料顯示，SC注射後形成抗rituximab抗體的情況與IV輸注相當。

在SABRINA試驗(BO22334)中，SC組中治療誘發/增強的抗rituximab抗體發生率很低，並與IV組中觀察到的發生率類似(1.9% IV及2% SC)。IV組中治療誘發/增強的抗rHuPH20抗體發生率為8%，相較SC組為15%，且檢測出抗rHuPH20抗體的病人均未檢測出中和抗體。

兩組在追蹤期間出現抗rHuPH20抗體的整體病人比率維持不變。在SAWYER試驗(BO25341)中，2個治療組中治療誘發/增強的抗rituximab抗體發生率類似(15% IV及12% SC)。僅針對SC組病人測量之治療誘發/增強的抗rHuPH20抗體發生率為12%。檢測出抗rHuPH20抗體的病人均未檢測出中和抗體。

接受MabThera SC治療後，其與產生抗rituximab或抗rHuPH20抗體之間的臨床關聯性仍不明。2個試驗中抗rituximab或抗rHuPH20抗體的存在對安全性或療效均無影響。

**3.2 藥物動力學特性**

**3.2.1 吸收**

*皮下注射劑型(1400毫克)*

*Spark Thera (BP22333)*

於誘導期對MabThera IV有反應的濾泡性淋巴瘤病人，在完成至少一個週期375 mg/m<sup>2</sup>劑量的MabThera IV治療後，即於維持治療期間接受1400毫克的MabThera皮下注射。每兩個月MabThera SC與MabThera IV用藥的C<sub>max</sub>預估中位數相當，分別為201與209 µg/mL；而每三個月MabThera SC與MabThera IV的C<sub>max</sub>預估中位數也相近，分別為189與184 µg/mL。MabThera SC組的T<sub>max</sub>中位數均為3天，而MabThera IV組的T<sub>max</sub>則為輸注結束或接近結束的時間點。

*SABRINA (BO22334)*

先前未接受治療的濾泡性淋巴瘤病人，在完成第一週期375 mg/m<sup>2</sup>劑量的MabThera IV治療後，於誘導期接受每三週一次1400毫克固定劑量的MabThera皮下注射治療共6個週期，並與化療併用。第七週期血清中的rituximab C<sub>max</sub>於兩治療組是相近的，MabThera IV組與MabThera SC組的幾何平均數(CV%)分別為250.63 µg/mL (19.01)及236.82 µg/mL (29.41)，幾何平均比率(C<sub>max,sc</sub>/C<sub>max,iv</sub>)為0.941 (90% CI: 0.872, 1.015)。

根據族群藥動學分析結果，估計絕對生體可用率為71% (95%CI: 70.0%-72.1%)。

*皮下注射劑型(1600毫克)*

*SAWYER (BO25341)*

針對先前未接受治療的CLL病人，在第1個週期375 mg/m<sup>2</sup>劑量的MabThera IV治療後，每隔4週以皮下注射給予固定劑量1600 mg的MabThera併用化療(fludarabine及cyclophosphamide (FC))，共5個週期。第6週期時MabThera SC組血清中的rituximab最高濃度(C<sub>max</sub>)低於IV組(第2到6週期，劑量500 mg/m<sup>2</sup>)，MabThera SC與IV的幾何平均值(CV%)分別為202 µg/mL (36.1)及280 µg/mL (24.6)，幾何平均比值(C<sub>max,sc</sub>/C<sub>max,iv</sub>)為0.719 (90% CI：0.653，0.792)。MabThera SC組的最高濃度時間(t<sub>max</sub>)幾何平均約為3天，相較之下MabThera IV組在輸注結束或接近結束時達到t<sub>max</sub>。

**3.2.2 分佈**

*非何杰金氏淋巴瘤*

*皮下注射劑型(1400毫克)*

**Spark Thera試驗(BP22333)**

於誘導期對MabThera IV有反應的濾泡性淋巴瘤病人，在完成至少一個週期375 mg/m<sup>2</sup>劑量的MabThera IV治療後，即於維持治療期間接受固定劑量1400毫克的MabThera皮下注射。第2週期時，MabThera SC組預估的C<sub>max</sub>幾何平均數高於MabThera IV組。每兩個月MabThera SC與MabThera IV用藥的幾何平均數分別為32.2與25.9 µg/mL；而每三個月MabThera SC與MabThera IV的幾何平均數分別為12.1與10.9 µg/mL。同樣地，第2週期MabThera SC組預估的AUC<sub>∞</sub>幾何平均數也高於MabThera IV組。每兩個月MabThera SC與MabThera IV用藥的幾何平均數分別為5430與4012 µg·day/mL；而每三個月MabThera SC與MabThera IV的幾何平均數分別為5320與3947 µg·day/mL。

**SABRINA試驗(BO22334)**

MabThera以每3週一次的頻率經由皮下注射1400毫克固定劑量至腹部區域。患有CD20+ 濾泡性淋巴瘤第1、2或3a級而先前未接受治療的病人，以1:1隨機分配至MabThera SC組(第1週期375 mg/m<sup>2</sup>劑量的MabThera IV，之後7個週期的MabThera SC)或375 mg/m<sup>2</sup>劑量的MabThera IV組(8個週期)，並與最多8個週期的CHOP或CVP化療(每三週一次)併用作為誘導治療。MabThera SC組誘導治療第7週期(第8週期用藥前)的C<sub>max</sub>幾何平均數高於MabThera IV組。MabThera SC組的幾何平均數為134.6 µg/mL，而MabThera IV組為83.1 µg/mL。

同樣地，MabThera SC組誘導治療第7週期(第8週期用藥前)的AUC幾何平均數高於MabThera IV組。MabThera SC組的AUC幾何平均數為3778.9 µg·day/mL，而MabThera IV組為2734.2 µg·day/mL。

針對接受單劑或多劑莫須瘤靜脈(MabThera IV)輸注作為單一用藥或與化療併用的濾泡性淋巴瘤病人，族群藥動學分析顯示非特定廓清率(CL<sub>i</sub>)、首次特定廓清率(CL<sub>1</sub>) (可能由B細胞或腫瘤負荷導致)以及中央分佈體積(V<sub>1</sub>)分別為0.194 L/day、0.535 L/day以及4.37 L。MabThera SC的排除半衰期估計中位數為29.7天(介於9.9至91.2天)。

根據BP22333 (277位病人)和BO22334 (126位病人)試驗403位接受莫須瘤(MabThera) SC*和/或*IV注射的最終分析數據，平均(範圍)體重及體表面積分別為74.4公斤(43.9至130公斤)和1.83平方公尺(1.34至2.48平方公尺)，而平均(範圍)年齡分別為57.4歲(23至87歲)。兩試驗的人口統計數據和實驗室參數並無差異，但BP22333試驗的基期B細胞計數明顯低於BO22334試驗。此由BP22333試驗病人於誘導期至少接受過4個週期的MabThera IV治療，以及至少一個週期的MabThera IV維持治療；而BO22334試驗病人並未在納入試驗前接受過莫須瘤(MabThera)治療。僅有BO22334試驗提供病人的基期腫瘤負荷量數據。

體表面積(BSA)被認為是主要共變數。所有廓清率與體積參數均隨身體尺寸大小提高。在其他共變數依存性方面，中央分佈體積隨年齡提高，而吸收速率常數隨年齡下降(年齡>60歲的病人)，然數據顯示此類年齡相依性對rituximab暴露量的影響極微。僅有13位病人(3%)體內偵測出抗藥物抗體，對廓清率並無臨床相關影響。

*慢性淋巴球性白血病*

*皮下注射劑型(1600毫克)*

**SAWYER試驗(BO25341)**

每隔4週以皮下注射在腹部給予固定劑量1600 mg的MabThera。先前未接受治療、患有CD20+ CLL的病人依1：1的比例經隨機分配接受6週期的MabThera SC治療(第1個週期375 mg/m<sup>2</sup>劑量的MabThera IV，之後5個週期的MabThera SC)或MabThera IV治療(1個週期375 mg/m<sup>2</sup>劑量的MabThera IV，之後5個週期500 mg/m<sup>2</sup>劑量的MabThera IV)併用至多6個週期。每4週給藥的FC化療。第5週期時(第6週期用藥前) MabThera SC組的C<sub>max</sub>幾何平均值(CV%)高於MabThera IV組(分別為97.5 µg/mL (42.6)及61.5 µg/mL (63.9))。同樣的，第6週期時MabThera SC組的曲線下面積(AUC)幾何平均值高於MabThera IV組(分別為4088 µg·day/mL (34.6)及3630 µg·day/mL (32.8))。

**3.2.3 排除**

見3.2.2分佈

**3.2.4 特殊族群的藥物動力學**

**腎功能損害**

對腎功能損害的病人，目前並無任何藥物動力學方面的資料。

**肝功能損害**

對肝功能損害的病人，目前並無任何藥物動力學方面的資料。

**3.3 非臨床安全性**

**3.3.1 其他**

皮下注射劑(MabThera SC)內含重組人類hyaluronidase (rHuPH20)，此酵素用途為提高併用藥物透過皮下注射途徑在體內的分佈與吸收。皮下注射後發生rHuPH20全身性吸收的機率很低，但藥動學與毒理動物試驗中最保守的推論結果顯示，注射rHuPH20後證實有胎兒重量下降與再吸收次數增加之情況，其母體全身暴露於藥品的濃度相當於不讓對人體靜脈注射單瓶MabThera SC劑時之濃度。並無證據指出可能因rHuPH20全身性暴露而造成型態生成異常(dysmorphogenesis)(即：致畸胎性)。

**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。本產品應冷藏(2˚C-8˚C)，請勿冷凍。請存放於包裝外盒內，以避免光線直射。

依據微生物學之考量，本產品開封後應立即使用。若開封後未立即使用，應以經過控管且確認為無菌之條件製備劑劑。開封後與使用前之間的存放時間和條件為使用者的責任。以注射針筒抽取小瓶中之藥品後，在2˚C - 8˚C的環境下存放不超過48小時，和之後暴露於日光下的30˚C環境不應超過8小時。

**4.2 使用、操作及處置之特殊指示**

MabThera SC溶液(由小瓶裝入針筒後)可在2˚C-8˚C放置48小時和之後暴露於日光下的30˚C 8小時後，仍維持物理與化學穩定狀態。MabThera SC以無菌、無防腐劑、非熱原、單劑小瓶供應。使用無菌針頭和針筒配製MabThera。

*不勿容性*

未發現MabThera SC與聚丙烯或聚碳酸酯針筒材質或不銹鋼轉移套組(transfer)及注射針頭與聚乙烯針蓋間的不相容性。

*未用產過期藥品的處置*

排放至環境中之藥物應減到最小量。藥物不可經由廢棄水處理且應避免以家庭廢棄物處理。若有新的話，使用已建立的“回收系統”進行回收。

使用與棄置針筒和其他尖銳器材時，必須嚴格遵守下列規定：

·切勿重複使用針頭和針筒。

·請將所有使用過的針頭和針筒放置在尖銳物回收容器中(可防穿刺的拋棄式容器)。

任何未使用的醫療用品或廢棄材料均應依當地法規棄置。

**4.3 包裝**

1400毫克/11.7毫升、1600毫克/13.4毫升小瓶裝，100瓶以下盒裝。

請將藥品放在孩童無法取得的地方。

本藥限由醫師使用

衛部備驗輸字第001022號

2020年11月

CDS 34.0

12.20-MSC-3B01

製造廠：F. Hoffmann-La Roche Ltd.

廠 址：Wurmisweg, CH-4303 Kaiseraugst, Switzerland

藥 商：羅氏大藥廠股份有限公司

台北市松仁路100號40樓、40樓之1、41樓之1

“莫須瘤”和“MabThera”註冊商標係由瑞士商赫夫大門羅氏藥廠股份有限公司授權羅氏大藥廠股份有限公司使用。