

聯絡地址：台北市南京東路四段126號10樓之1至之3

聯絡人員：賴小姐

聯絡電話：02-25700064 分機：23606

聯絡傳真：02-25798587

電子信箱：haorder@zuelligpharma.com

受文者：天主教中華聖母修女會醫療財團法人*

發文日期：中華民國110年03月12日

發文字號：110 裕字-第000281號

主旨：本公司銷售羅氏大藥廠股份有限公司之產品「Mabthera solution for IV Infusion 100mg/10ml 及 500mg/50ml (莫須瘤注射劑100mg/10ml 及 500mg/50ml)衛署菌疫輸字第000928號」供應製造廠移轉事宜，如說明段。

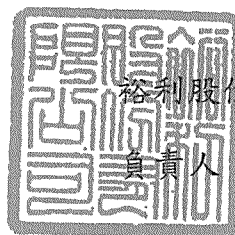
說明：

- 一、本公司銷售羅氏大藥廠股份有限公司之產品「Mabthera solution for IV Infusion 100mg/10ml 及 500mg/50ml (莫須瘤注射劑100mg/10ml 及 500mg/50ml)衛署菌疫輸字第000928號」貴院採用特此致謝。
- 二、接獲原廠通知，上述產品之供應製造廠移轉事宜，後續將統一由德國Roche Diagnostics GmbH製造廠供貨。相關產品外盒及瓶標變更如下，健保碼及健保價維持不變。

	原標示	新標示	出貨批號
製造廠名稱	Genentech Inc.	Roche Diagnostics GmbH	100 mg: H0320B27
製造廠地址	4625 NE Brookwood Parkway, Hillsboro, Oregon 97124, USA	Sandhoferstrasse 116, D-68305, Mannheim, Germany	500 mg: H1042B04

- 三、特此通知，敬請轉知貴院相關單位。造成不便之處，懇請見諒，並請繼續支持本公司為禱。

附件：原廠公文、藥品許可證影本、仿單及藥品包裝尺規示意圖照片(原包裝及新包裝)。



裕利股份有限公司

負責人：許得明





受文者：裕利股份有限公司

發文日期：中華民國 110 年 03 月 12 日

發文字號：羅銷二字第 210005 號

主旨：有關本公司產品 MabThera® Solution for IV Infusion (莫須瘤®注射劑) 100 mg/10 ml 及 500 mg/50 ml 之供應製造廠移轉事宜，敬請查照。

說明：

一、本公司產品 MabThera® Solution for IV Infusion (莫須瘤®注射劑) 100 mg/10 ml 及 500 mg/50 ml 之供應製造廠移轉事宜，後續將統一由德國 Roche Diagnostics GmbH 製造廠供貨。相關產品外盒及瓶標變更如下，健保碼及健保價維持不變，特此通知。

	原標示	新標示	出貨批號
製造廠名稱	Genentech Inc.	Roche Diagnostics GmbH	100 mg: H0320B27
製造廠地址	4625 NE Brookwood Parkway, Hillsboro, Oregon 97124, USA	Sandhoferstrasse 116, D-68305, Mannheim, Germany	500 mg: H1042B04

二、請貴公司協助發文通知各醫療院所。

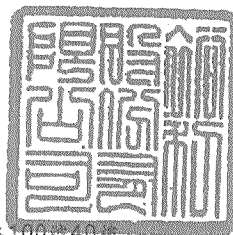
附件：藥品許可證影本、仿單及藥品包裝尺規示意圖照片(原包裝及新包裝)

羅氏大藥廠股份有限公司
總經理 許藹齡



羅氏大藥廠股份有限公司
Roche Products Ltd.

台北市110信義區松仁路100號40樓
40F., No.100, Songren Rd., Xinyi Dist.,
Taipei City 110, Taiwan



Tel +886 2 2715 3111

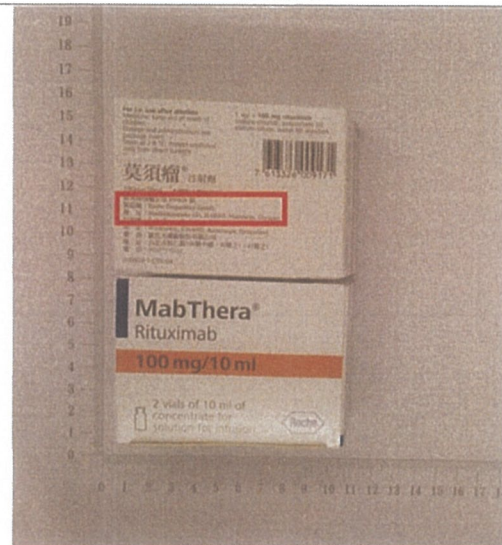
Handwritten signature and date: 2021.3.12

莫須瘤®注射劑 100 mg/10 ml

原外盒包裝



新外盒包裝



原瓶標



新瓶標



行政院衛生署細菌學免疫學製品許可證

衛署菌疫輸字第 000928 號

簽審文件號碼：DHA01000092805

中文名稱：莫須瘤注射劑(德國廠)

英文名稱：Mabthera solution for IV Infusion

類別：本藥限由醫師使用

藥商名稱：羅氏大藥廠股份有限公司

劑型：注射劑

製造廠名稱：ROCHE DIAGNOSTICS
GMBH

包裝種類：每小瓶 10 毫升、50 毫升裝，
100 小瓶以下盒裝

製造廠地址：SANDHOFERSTRASSE
116, D-68305, MANNHEIM,
GERMANY (續如後)

處方：

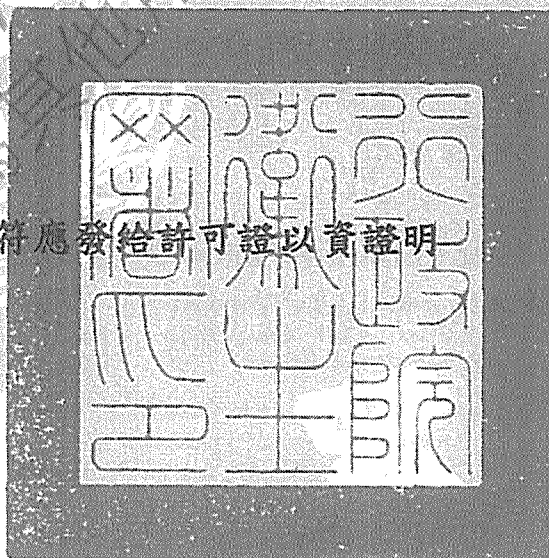
1 ml of the solution contains
Rituximab..... 10 mg

適應症：詳如後。

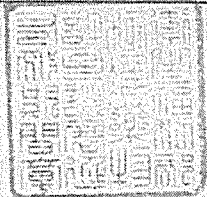
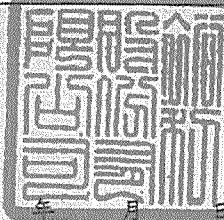
前項藥品經本署審核與藥事法之規定相符應發給許可證以資證明

行政院衛生署署長

邱文達



發證日期 壹佰零壹 年 陸 月 拾玖 日
有效日期 壹佰零陸 年 陸 月 拾玖 日

核准 展 延 至		年 月 日		年 月 日
文號	61403788			

(新增適應症):

「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): 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)及顯微多發性血管
炎(MPA)。



衛生福利部
食品藥物管理署
102.12.23

中文品名變更

莫須瘤注射劑

加刊製造廠 1046084256

1. F. Hoffmann-La Roche Ltd. 105.5.17
(Grenzacherstrasse 124, CH-4002
Basel, Switzerland.)

2. Genentech Inc.
(465 NW Brookwood Parkway,
Hillsboro, Oregon, 97124, USA)

新增原料藥製造廠:

SAMSUNG BIOLOGICS CO., LTD.
300 SONGDO BIO-DAERO, YEONSU-GU, INCHEON
CITY, KOREA 21987, KOREA REPUBLIC

刪除製造廠:

F.HOFFMANN-LA ROCHE LTD.
(GRENZACHERSTRASSE 124,
CH-4002 BASEL, SWITZERLAND)

1056073350
10603.28

製造廠地址變更(門牌整編):

4625 NE BROOKWOOD PARKWAY,
HILLSBORO OREGON, 97124 USA

1066070936
107.53.21

適應症變更:

1. 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。
2. 類風濕性關節炎: 與 methotrexate 併用, 適用於治療
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成人
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。
3. 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
慢性淋巴性白血病(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 陽性慢性淋巴性白血病病患的治療用藥。
4. 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): 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)及顯微多發
性血管炎(MPA)。
5. 尋常性天疱瘡(Pemphigus Vulgaris, PV): 莫須瘤
(MabThera)與葡萄糖皮質素(glucocorticoids)併用, 適用
於治療中度至重度尋常性天疱瘡(PV)的成人病人。

適應症變更:

1. 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。
2. 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成人病
人。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。
3. 慢性淋巴性白血病: 莫須瘤(MabThera)適用於與 fludarabine 及 cyclophosphamide
併用, 做為 CD20 陽性慢性淋巴性白血病(CLL)病人的第一線用藥。莫須瘤
(MabThera)適用於與化學療法併用, 做為復發/頑固性的 CD20 陽性慢性淋巴性白
血病病人的治療用藥。
4. 成人和兒童病人之肉芽腫性血管炎(Granulomatosis with Polyangiitis,
GPA)(Wegener's 肉芽腫症)及顯微多發性血管炎(Microscopic Polyangiitis, MPA):
莫須瘤(MabThera)與葡萄糖皮質素(glucocorticoids)併用, 適用於治療 2 歲以上兒童及
成人病人之肉芽腫性血管炎(GPA, 亦稱為韋格納肉芽腫症)及顯微多發性血管炎
(MPA)。
5. 尋常性天疱瘡(Pemphigus Vulgaris, PV): 莫須瘤(MabThera)與葡萄糖皮質素
(glucocorticoids)併用, 適用於治療中度至重度尋常性天疱瘡(PV)的成人病人。

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成人患者。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
巴性白血病(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
性淋巴性白血病病患的治療用藥。

變更事項核准文

核准日期

變更事項

文號核准日期

(新增)適應症:

「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): 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
管炎(GPA, 亦稱為韋格納肉
芽腫症)及顯微多發性血管
炎(MPA)。

衛生福利部
食品藥物管理署
許可證字號

102.12.23

中文品名變更

莫須瘤注射劑

加刊製造廠 1046084256

1. F. Hoffmann-La Roche Ltd. 105.5.17
(Grenzacherstrasse 124, CH-4000
Basel, Switzerland.)

2. Genentech Inc.

(465 NW Brookwood Parkway,
Hillsboro, Oregon, 97124 USA)

刪除製造廠:

F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD.
(GRENZACHERSTRASSE 124,
CH-4000 BASEL, SWITZERLAND)

1056073350

製造廠地址變更(門牌整編):

4625 NE BROOKWOOD PARKWAY,
HILLSBORO OREGON, 97124 USA

1066070936

適應症變更:

1. 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

7.02

Confidential
僅供醫院進藥/拍賣其他用途
不得作爲其他用途

ST, SWITZERLAND

(原料藥製造廠名) GENENTECH, INC.

(原料藥製造廠址) (1) 1000 NEW HORIZONS WAY, VACAVILLE, CA 95688, USA

(2) 1 ANTIBODY WAY, OCEANSIDE, CA 92056, USA

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成人患者。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。

慢性淋巴球性白血病: 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(CLL)患者的第一線用藥。莫須瘤(MabThera)適用於與化學療法併用, 做為治療頑固性的 CD20 陽性慢性淋巴球性白血病病患的治療用藥。

1056037882

實際領證日期: 109.12.16

其須瘤® 皮下注射劑

MabThera® Solution for Subcutaneous Injection

衛部衛授輸字第 001022 號

1 說明

1.1 治療/藥理分類

抗腫瘤劑
ATC Code: L01XC02

1.2 劑型

皮下注射溶液。

1.3 使用途徑

皮下注射(SC)。

1.4 無菌/滅菌活性

無菌。

1.5 成分及含量

有效成分: rituximab。

其須瘤皮下注射劑(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、單劑量小瓶供應。

其須瘤皮下注射劑(MabThera SC)內含重組人類 hyaluronidase (rHuPH20)成分，進行皮下注射時，此酵素可提高注射劑內的藥物在體內的散佈與吸收。

賦形劑: rHuPH20, L-histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate, α,α-trehalose dihydrate, 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)。

用於慢性淋巴性白血病之皮下注射劑型:

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

1

Product Information

其須瘤皮下注射劑 1600 毫克(MabThera SC 1600 mg)僅可用於治療慢性淋巴性白血病(CLL)。

應以皮下注射方式將 MabThera SC 注入腹壁，不可施用於紅腫、充血、潰瘍或堅硬的皮膚表面，或是有惡或疤痕的部位。目前並無注射於身體其他部位的相關資料，故注射部位應局限於腹壁。

MabThera SC 治療期間，若須接受其他的皮下注射藥物治療，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。

若任一劑治療被中斷，可重新進行注射或更換至其他部位注射。

所有病人的第一劑其須瘤必須以注射劑(MabThera IV)靜脈方式投予，病人於第一次療程產生輸注注射相關反應的風險最高。以 MabThera IV 進行初始治療時，可透過降低靜脈輸注速率或停止靜脈輸注來控制輸注相關反應(見 2.4 警語與注意事項)。皮下注射劑(MabThera SC)必須在第二劑或以後的週期施用(請見下文中的第一劑投予：靜脈輸注劑型與後續投予：皮下注射劑型)。

第一劑投予：靜脈輸注劑型

第一次投予其須瘤(MabThera IV)必須以靜脈輸注 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，輸注速率最多不超過 400 毫克/小時。

後續投予：皮下注射劑型

無法接受 MabThera IV 全劑量輸注的病人，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 全劑量輸注的病人，在第二劑或後續給藥可以 MabThera SC 皮下注射治療(見 2.4 警語與注意事項)。

標準劑量

低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

- 皮下注射合併 CVP 或 CHOP 治療

使用 MabThera SC 的時候應為在各化療週期的第 0 天或第 1 天。如果化療包括葡萄糖皮質素(glucocorticoids)，應在其之後施打。

MabThera IV (R-IV)併用 CVP 或 CHOP 的建議劑量為 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。

3

Product Information

- 用於復發或對化學療法有抗性之低度 B-細胞非何杰金氏淋巴瘤，且對誘導療法產生療效反應後之維持治療。
- 併用 CVP 或 CHOP 化學療法用於未經治療之緩性(組織型態為濾泡型)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 抗原陽性之濾泡性大型 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。

慢性淋巴性白血病

- 其須瘤(MabThera)適用於與 fludarabine 及 cyclophosphamide 併用，做為 CD20 陽性慢性淋巴性白血病(CLL)患者的第一線用藥。
- 其須瘤(MabThera)適用於與化學療法併用，做為復發/頑固性的 CD20 陽性慢性淋巴性白血病患者之治療用藥。

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類型(IV 或 SC)及劑量。

其須瘤(MabThera)應在可立即取得完善急救設施的地點投予，並由具有經驗的專業醫護人員密切監測病人情況。

前置用藥與預防用藥：

每次在注射其須瘤(MabThera)前應給予前置用藥(premedication)，包括止痛劑/解熱劑(例如 paracetamol/acetaminophen)及抗組織胺(例如 diphenhydramine)。

非何杰金氏淋巴瘤(NHL)或慢性淋巴性白血病(CLL)的病人在注射前也應考慮投予葡萄糖皮質素(glucocorticoids)做為前置用藥，特別是在投予其須瘤(MabThera)時未合併使用含類固醇化學療法的情況下。

對 CLL 病人，建議在治療前 48 小時即開始補充適量的水份，並投予尿酸合成抑制劑(uricostatics)，藉以降低出現腫痛溶解症候群的風險。對非巴氏計數 $>25 \times 10^9$ /公升的 CLL 病人，建議在即將輸注其須瘤(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)細胞毒素釋出症候群的發生率與嚴重度。

治療劑量之調整

不建議降低其須瘤(MabThera)劑量，當併用化學療法時，化學藥物標準劑量的調整原則應被應用。

其須瘤皮下注射劑(MabThera SC)不可用於靜脈注射(見 4.2 使用、操作及變更之特殊指示)。

其須瘤皮下注射劑 1400 毫克(MabThera SC 1400 mg)僅可用於治療非何杰金氏淋巴瘤(NHL)。

2

Product Information

- 第一週期 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投予的方式用於低度或濾泡性非何杰金氏淋巴瘤的起始治療，復發後再治療，因本品單方每週投予的安全性並未確立。

維持治療

先前未接受治療的病人若對誘導治療有反應，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兩年(共 12 次注射)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，即可使用 MabThera SC 做為維持治療用藥，用法為每 3 個月投予一次 1400 毫克固定劑量，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(共 8 次注射)。

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

對濾泡性大型 B 細胞非何杰金氏淋巴瘤病人，MabThera SC 1400 毫克應與 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投予 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 CHOP + 7 個週期的 R-SC 與 CHOP，共 8 個週期)(每個週期為 21 天)。

慢性淋巴性白血病(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)。應於注射其須瘤(MabThera)之後再施行化學療法。

2.2.1 特殊劑量指示

小兒使用

尚未建立其須瘤(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成分過敏蛋白過敏的病人禁用其須瘤(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及批號應清楚記載於病人檔案中。

非何杰金氏淋巴瘤病人
輸注/注射相關反應

4

Product Information

其須瘤(MabThera)會發生輸注/注射相關反應(infusion/administration-related reaction)，可能和細胞激素(cytokines)及/或其他化學媒介物(chemical mediators)的釋放有關。細胞激素釋放症候群(cytokine release syndrome)在臨床上可能無法和急性過敏反應作區別。

MabThera IV 輸注相關反應

其須瘤(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其須瘤(MabThera)後 30 分鐘-2 小時內出現，反應的徵兆除了出現發燒、畏寒、寒顫、低血壓、暈厥、血管性水腫以及其他症狀之外(見 2.6 不良反應)，也會出現肺病症狀。在某些情況下還會發生腫脹快速溶解以及腫脹溶解症候群的特徵。高腫瘤負荷(high tumor burden)或循環性細胞數目很高($>25 \times 10^9/\text{公升}$)例如播種性淋巴瘤白血球性白血病(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注射後出現可逆性反應。一般建議使用 diphenhydramine 與 paracetamol/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，多數情況下可以將滴注速率降低 50%(如從每小時 100 毫升降低至每小時 50 毫升)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其須瘤(MabThera)療程。從依從與症狀完全消退之後再對病人進行進一步治療的結果顯示，病人極少重複出現嚴重的輸注相關反應。

播種性細胞數目很高($>25 \times 10^9/\text{公升}$)或高腫瘤負荷(high tumor burden)例如播種性淋巴瘤白血球性白血病(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其須瘤(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降低靜脈輸注速率，或是當白血球數仍 $>25 \times 10^9/\text{公升}$ 時，在第一個治療週期及後續任何治療週期時劑量分成兩次授予。

過敏反應/過敏性反應

曾有病人在靜脈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。應隨時備妥腎上腺素、抗組織胺及葡萄糖皮質素，以便為一病人對 MabThera IV 產生過敏反應時可立即使用。

MabThera SC 注射相關反應

在臨床試驗中接受 MabThera SC 注射的病人約有 50% 出現注射相關反應，反應於 SC 藥物注射後 24 小時內發生，主要包括紅腫、瘙癢、皮疹和注射部位反應如疼痛、腫脹和紅腫，通常屬於輕度或中度嚴重度及屬於暫時性。

接受 MabThera SC 注射的病人常通報局部皮膚反應，症狀包含疼痛、腫脹、硬結、出血、紅腫、瘙癢和皮疹(見 2.6 不良反應)，某些局部皮膚反應在 SC 藥物注射後超過 24 小時才發生。大部分注射 SC 製劑後的局部皮膚反應屬於輕度或中度，且未接受特定治療即自行消退。

第一次授予其須瘤(MabThera)必須經由靜脈輸注給藥，以避免於第 1 週期即一次不可逆的授予全劑量的 MabThera SC 藥物。病人在首次輸注 MabThera 時的輸注反應風險最高，經由靜脈輸注給藥可以透過減慢輸注速率或停止輸注有效處理輸注反應。皮下注射劑必須在第二劑或以後的週期施用。首次輸注無法接受 MabThera IV 全劑量輸注的病人，應於後續週期繼續使用 MabThera IV 治療，直到成功給予全劑量 MabThera IV，可接受

由於其須瘤(MabThera IV/SC)輸注時可能發生低血壓，因此在治療前 12 小時及輸注期間，應考慮使用抗高血壓藥物。已知以須瘤(MabThera)治療的病人曾經發生心臟病或是心律不整(例如心房顫動及心臟驟動)，心臟衰竭或心跳過速，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接受其須瘤(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脹溶解症候群(tumor lysis syndrome)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。使用其須瘤(MabThera)併用 cisplatin 並非標準的治療法。應密切監控腎臟的徵兆，當病人發生血清肌酐上升或尿量減少時即停止使用其須瘤(MabThera)。

腸胃穿孔

病人接受其須瘤(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罕見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開始適當的治療。

血球計數監測

雖然其須瘤(MabThera)單一療法不具骨髓抑制作用，當考慮對中性白血球數小於 $1.5 \times 10^9/\text{公升}$ 和/或血小板數小於 $75 \times 10^9/\text{公升}$ 的病人進行治療時，因臨床經驗有限，故應特別注意。其須瘤(MabThera)用於進行自體骨髓移植的病人和在有可能骨髓功能降低的病人中並沒有引起骨髓毒性。

在其須瘤(MabThera)單一治療時，應考慮定期測量全血球計數包括血小板數。當其須瘤(MabThera)併用 CHOP 或 CVP 化療時，應根據一般醫務操作定期測量全血球計數。

感染

使用其須瘤(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。新的或復發的病毒或感染包括巨細胞病毒(cytomegalovirus)、單純疱疹病毒(herpes simplex virus)、微小病毒 B19 型(Parvovirus B19)、水痘帶狀疱疹病毒(varicella zoster virus)、西尼羅病毒(West Nile virus)，以及 B 型與 C 型肝炎。嚴重感染時應停用其須瘤(MabThera)並且開始適當的抗感染治療。

B 型肝炎病毒(HBV)的再活化

接受 CD20 導向細胞溶解性抗體藥物(包含其須瘤(MabThera))治療的病人，有發生 B 型肝炎病毒再活化的風險，在某些案例會導致爆发性肝炎、肝衰竭及死亡。這些案例通常發生於 B 型肝炎表面抗原(HBsAg)陽性或是 HBsAg 陰性但 B 型肝炎核心抗體(anti-HBc)陽性的病人。B 型肝炎病毒再活化也出現在 HBV 感染後似乎痊癒之病人(即 HBsAg 陰性、anti-HBc 陽性、B 型肝炎表面抗體(anti-HBs)陽性)。

MabThera IV 全劑量輸注的病人，可在第二或後續給藥進行 MabThera SC 的皮下注射治療(見 2.2 用法用量)。MabThera SC 與 MabThera IV 相同，都應在可立即取得完善急救設施的地點進行，並由專業醫護人員密切監測病人情況。在給予 MabThera SC 之前，都應先授予止痛劑/解熱劑和抗組織胺等前置藥物。葡萄糖皮質素(glucocorticoids)也應列入治療前授予藥物之考量。

授予 MabThera SC 過後，應至少有 15 分鐘觀察病人情況；針對過敏反應高風險的病人，應延長觀察的時間。

應告知病人，若用藥後出現任何疑似嚴重過敏反應或細胞激素釋放症候群之症狀，應立即聯絡主治醫師。

肺臟相關事件

曾經發生的肺臟相關事件包括組織缺損、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，有些則會先出現好轉的現象，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病人，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病人，或是伴有肺腫脹/肺水腫現象的病人，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。此症狀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立即停止輸注(見 2.2 用法用量)，而且應接受積極的症狀治療。

腫瘤快速溶解

其須瘤(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數目過高的病人在第一次輸注其須瘤(MabThera)之後出現與腫脹溶解症候群(tumor lysis syndrome, TLS)一致之徵候與症狀(如高尿酸血症、高血鉀症、低血鈣症、高血磷症、急性腎衰竭、乳酸性酸中毒)的報告。對有發生腫脹快速溶解之風險的病人(如高腫瘤負荷或循環性細胞數目過高($>25 \times 10^9/\text{公升}$)的病人，例如患有 CLL 或被套細胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma)的病人)，應考慮進行 TLS 預防治療。這些病人應接受嚴密的追蹤，並進行適當的實驗室數值監測，對出現腫脹快速溶解之徵候與症狀的病人，應施以適當的治療。有少數病例曾在徵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其須瘤(MabThera)治療。

嚴重黏膜皮膚反應

使用其須瘤(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。這些反應包括有副睪瘤天皰瘡(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)以及毒性表皮溶解症(toxic epidermal necrolysis)。這些反應出現的時間不等，包含暴露於其須瘤(MabThera)的第 1 天即出現的案例報告。病人發生嚴重黏膜皮膚反應時，應停止使用其須瘤(MabThera)。發生嚴重黏膜皮膚反應的病人再投與其須瘤(MabThera)的安全性目前尚未確立。

心血管

B 型肝炎病毒再活化的定義為 HBV 突然加速複製，造成血清中的 HBV DNA 量快速增加或在原先為 HBsAg 陰性且 anti-HBc 陽性的病人，偵測到 HBsAg。B 型肝炎病毒複製再活化之後通常伴隨肝炎的發生，即轉氨酶(aminotransferase)值增加。在嚴重的案例會導致凝血酶原值增加、肝衰竭及死亡之發生。

開始以須瘤(MabThera)治療前，所有病人皆應檢測 HBsAg 及 anti-HBc，並依當地規範補以其他適當的指標來進行 HBV 感染之篩檢。對於有感染 HBV 的病人(HBsAg 陽性(不論抗體狀態為何)或 HBsAg 陰性但 anti-HBc 陽性)，應在其須瘤(MabThera)治療前及治療期間，諮詢 B 型肝炎專科醫師有關 HBV 監測及抗病毒治療之考量。

以其須瘤(MabThera)治療目前感染或曾經感染 HBV 的病人，在整個治療期間及治療結束後數個月，應監測病人肝炎或 HBV 再活化的臨床及實驗室徵象。曾有以其須瘤(MabThera)治療完成後 24 個月發生 HBV 再活化的報告。

當病人在使用其須瘤(MabThera)時發生 HBV 再活化，應立即停用其須瘤(MabThera)以及任何併用的化學療法，並且開始適當的治療。有關 HBV 再活化病人重新使用其須瘤(MabThera)的安全性，目前尚未有充足的數據。HBV 再活化發覺之病人重新使用其須瘤(MabThera)治療，應與 B 型肝炎專科醫師討論。

進行性多發性腦白質病(PML)

在使用其須瘤靜脈注射劑(MabThera IV)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，上市後經驗)，其中大部份的病人都是在合併化學療法的情況下接受其須瘤靜脈注射劑(MabThera IV)的治療，或是做為過渡性細胞移植治療的一部份。治療 NHL 和 CLL 病人的醫師在對通報出現神經症狀的病人進行鑑別診斷時，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：

在其須瘤(MabThera)治療後，對能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。

接受其須瘤(MabThera)治療的病人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，接受其須瘤靜脈注射劑(MabThera IV)單一治療的復發性低度非何杰金氏淋巴瘤病人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%)及腮腺炎病毒蛋白抗原(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)。

針對一些疫苗(肺炎鏈球菌、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到其須瘤(MabThera)治療後至少六個月。

藥物濫用及依賴性

有數據可報告。

對心臟及呼吸機械之能力的影響

其須瘤(MabThera)對心臟及機械操作能力不會造成影響，或影響極輕微。

2.5 特殊族群之使用

2.5.1 具有生育能力的女性及男性

● 生育力

尚未執行臨床前生育力研究

● 動物試驗

在針對 cynomolgus 猴所進行的發育毒性研究中，並未發現任何於出生前發生胚胎毒性的證據。但母體動物接觸過其須端(MabThera)的新生子代在出生後初期有 B 細胞耗竭的現象。

藥動學與毒理學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，其母體內暴露於藥品的濃度相當於不攝對人體靜脈注射單劑 MabThera SC 時之濃度(見 3.3 臨床前安全性)。

● 避孕

在使用其須端(MabThera)治療期間及之後 12 個月內，產婦婦女應使用有效的避孕方法。

2.5.2 懷孕

已知免疫球蛋白 IgG 會穿過胎盤屏障。

目前並未曾在臨床試驗中研究過母體接觸過其須端(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 之母體所生下的嬰兒中，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其須端(MabThera)，除非可能的效益超過潛在的風險。

MabThera SC 內含重組人類 hyaluronidase (rHuPH20)(見 1.5 成分及含量)。

2.5.3 授乳

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，不應給予授乳婦女其須端(MabThera)。

2.5.4 小兒使用

尚未建立其須端(MabThera)對小兒病人的安全性和有效性。使用其須端(MabThera)治療的小兒病人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。小兒病人長期 B 細胞耗竭的後果仍是未知。

2.5.5 老年人使用

尚未建立其須端(MabThera)對老年病人的安全性和有效性。

2.5.6 腎功能不全

9

Product Information

系統器官類別	極常見 (≥10%)	常見 (≥1% < 10%)	不常見 (≥0.1% < 1%)
感染與寄生蟲感染	細菌感染、病毒感染	敗血症、肺炎、發燒性感染、帶狀皰疹、呼吸系統感染、真菌感染、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	凝血相關疾患、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、水腫、低血鈣、尿酸水腫、尿酸脫氨酶(LDH)增加、低血鈣	
精神異常			憂鬱症、神經緊張

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，但前「+」記號的不良反應則係以嚴重反應(第 3 級 NCI 一般毒性標準)為計算基礎。此處僅列出在任一試驗中所觀察到的最高發生頻率。

合併使用其須端靜脈注射劑(MabThera IV)與化療療法治療 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其須端靜脈注射劑(MabThera IV)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)被列於較高之發生頻率分組的藥物不良反應：202 位使用 R-CHOP 治療的濾泡性淋巴瘤病人，以及 397 位合併使用其須端靜脈注射劑(MabThera IV)與 fludarabine 及 cyclophosphamide(R-FC)治療的未接受過治療之 CLL 病人及 274 位接受/頑固性 CLL 病人(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 治療未接受過治療的(N=397)或接受/頑固性(N=274)慢性淋巴性白血病人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%)
感染與寄生蟲感染	支氣管炎	急性支氣管炎、肺炎、B 型肝炎*
血液與淋巴系統異常	嗜中性白血球減少症、發燒性嗜中性白血球減少症、血小板減少症	全血球減少症、類白血病性血球減少症
皮膚及皮下組織異常	瘡癤、皮膚疹	皮膚潰瘍
全身性異常與注射部位症狀	發燒、寒顫、無力、頭痛	疲倦、顫抖

11

Product Information

尚未建立其須端(MabThera)對腎功能不全病人的安全性和有效性。

2.5.7 肝功能不全

尚未建立其須端(MabThera)對肝功能不全病人的安全性和有效性。

2.6 不良反應

2.6.1 臨床試驗

靜脈輸注劑型

血液腫瘤學臨床試驗中的使用經驗(MabThera IV)

其須端靜脈注射劑(MabThera IV)單獨使用或與化學療法併用時的藥物不良反應(ADR)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劑試驗，或是在至少一項重要隨機分組臨床試驗中的發生率與對照組相差至少 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。各個發生頻率分組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。

其須端靜脈注射劑(MabThera IV)單一療法/維持治療(MabThera IV)

下表中的藥物不良反應係以總共涵蓋 356 位低度或適度淋巴瘤病人之單組研究的資料為基礎，其中大多數病人都是每週單獨使用一次其須端靜脈注射劑(MabThera IV)做為非何杰金氏淋巴瘤的治療或再治療用藥(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其須端靜脈注射劑(MabThera IV)進行維持治療達 2 年之適度淋巴瘤病人中的藥物不良反應資料(見第 3.1.2 節臨床/療效研究)，這些藥物不良反應係見於其須端靜脈注射劑(MabThera IV)單一療法治療達 12 個月之後以及其須端(MabThera)進行維持治療 1 個月之後的報告。

表 1 在臨床試驗中接受其須端(MabThera IV)單一療法治療(N=356)或以其須端(MabThera IV)進行維持治療(N=671)之低度或適度淋巴瘤病人中的藥物不良反應摘要

系統器官類別	極常見 (≥10%)	常見 (≥1% < 10%)	不常見 (≥0.1% < 1%)
感染與寄生蟲感染	細菌感染、病毒感染	敗血症、肺炎、發燒性感染、帶狀皰疹、呼吸系統感染、真菌感染、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	凝血相關疾患、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、水腫、低血鈣、尿酸水腫、尿酸脫氨酶(LDH)增加、低血鈣	
精神異常			憂鬱症、神經緊張

10

Product Information

*包括再活化及原發性感染；依 R-FC 療法在復發/頑固性 CLL 的領導。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。只有報告在任一臨床試驗中所觀察到的最高發生率。
*先前未接受過治療或復發/頑固性的慢性淋巴性白血病人，在完成一次 R-FC 療程後發生延長的反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，但其在其須端靜脈注射劑(MabThera IV)組中的發生率與對照組相當(兩組間的差異 < 2%)或較低：血液毒性、嗜中性白血球減少症或感染、尿道感染、肢體性缺血、肺部重疊感染、植入物感染、葡萄球菌菌血症、肺炎、流鼻水、肺水腫、心臟衰竭、感覺異常、靜脈血栓、鼻黏膜炎、頭痛或眩暈、下肢水腫、心臟射血分率異常、發燒、整體身體健康狀況惡化、跌倒、多重器官衰竭、膀胱深部靜脈血栓、血液培養呈陽性反應、糖尿病控制不良。

在相當的族群中，其須端靜脈注射劑(MabThera IV)與其他化學療法(如 MCP、CHVP、IFN)併用時的安全性概況和其須端靜脈注射劑(MabThera IV)與 CVP、CHOP 或 FC 併用時所見的安全性概況大致相同。

皮下注射劑型

局部皮膚反應包括注射部位反應為病人使用 MabThera SC 後極常見(≥ 1/10)的不良反應。在第 3 期 SABRINA (BO22334)試驗中，有高達 23% 接受 MabThera SC 治療的病人通報局部皮膚反應。MabThera SC 組中最常見的局部皮膚反應為注射部位紅斑(13%)、注射部位水腫(8%)及注射部位水腫(4%)。在 SAWYER (BO25341)試驗中亦觀察到類似的事件，且 MabThera SC 組中通報的病人比例高達 42%。最常見的局部皮膚反應為注射部位紅斑(26%)、注射部位疼痛(16%)及注射部位水腫(5%)。皮下注射後出現的不良事件均屬輕度或中度，僅有 SABRINA 試驗中的一名病人通報第 3 級嚴重度的局部皮膚反應(注射部位紅斑)，以及 SAWYER 試驗中的 2 位病人發生第 3 級的局部皮膚反應(注射部位紅斑、注射部位疼痛及注射部位水腫)。MabThera SC 組中任何級別的局部皮膚反應在第 1 個 SC 週期(第 2 週期)中最高，其次為第 2 週期，之後的後續注射發生率逐漸降低。除局部皮膚反應外，MabThera SC 其餘的安全性概況與 MabThera IV 相近。

MabThera SC 研發計畫期間，並未發生全身過敏反應或嚴重過敏反應、細胞溶解或溶血性反應或溶血性反應的病例。

特定嚴重藥物不良反應之進一步資訊

靜脈輸注劑型

輸注/注射相關反應

長達 2 年的維持治療(NHL)

有 41% 的病人出現意味發生輸注相關反應並被歸類為全身性反應的非嚴重性微熱與症狀(主要為無力、發燒、頭痛或眩暈、疼痛)，並有 7% 的病人發生免疫系統疾患(過敏)，發生嚴重輸注相關反應的病人比例 < 1%。

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

在合併使用其須端靜脈注射劑(MabThera IV)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人比例達 12%。輸注相關反應的發生率在後續輸注中已大幅地下降，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、皮膚、高

12

Product Information

血壓、心跳過快、肺病惡化症候群的特徵。也有心肌梗塞、心房顫動、肺水腫及急性可逆性血小板減少症的個案報告。

皮下注射劑型

共有三個臨床試驗評估 MabThera SC 急性注射相關反應的風險，包括兩個濾泡性淋巴瘤試驗(SABRINA BO22334; SparkThera BP22333)與一個慢性淋巴性白血血試驗(SAWYER BO25341)。

在 SparkThera (BP22333)試驗中，並未通報重度的注射相關反應。

在 SABRINA (BO22334)試驗中，有兩名病人(1%)在 MabThera SC 注射後通報發生重度注射相關反應(等級≥3)。這些事件為第3級注射部位紅腫及口乾。

在 SAWYER (BO25341)試驗中，有4位病人(5%)在 MabThera SC 注射後通報發生注射相關反應(第3級)。這些事件為第4級血小板減少症及第3級焦慮、注射部位紅腫及鼻麻痺。

靜脈輸注劑型

感染

長達2年的維持治療(NHL)

在觀察組中，發生第1至4級感染的病人比例為25%，在莫須羅靜脈注射劑(MabThera IV)治療組則為45%，並有3%的觀察組病人和11%接受莫須羅靜脈注射劑(MabThera IV)維持治療的病人發生(第3/4級)感染。在莫須羅靜脈注射劑(MabThera IV)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%)、以及帶菌感染(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源物質，不過，在獲得確切的感染源物質中，最常見於報告的致病物質為細菌(觀察組2%，莫須羅靜脈注射劑(MabThera IV)治療組10%)、病毒(觀察組7%，莫須羅靜脈注射劑(MabThera IV)治療組11%)、以及黴菌(觀察組2%，莫須羅靜脈注射劑(MabThera IV)治療組4%)。在2年維持治療期間，並無任何發生感染相關替換毒性的報告。

在一個第三期臨床試驗的資料，在NHL病人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節與注意事項)。

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感染的整體病人比例大致相當(R-CVP治療組為33%，CVP治療組為32%)，最為常見的感染源為上呼吸道感染，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治療的病人中，嚴重感染的發生率為4.3%，在接受CVP治療的病人中則為4.4%。在這項試驗期間並未出現任何具生命威脅性的感染源。

在R-CHOP試驗中，R-CHOP治療組發生第2至第4級感染的整體病人比例為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源的發生率較高所致。在R-CHOP治療組中，第2至第4級帶菌感染的發生率(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級感染源及(或)發燒性嗜中性白血球減少症的病人比例為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源者)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病人中，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級感染的整體病人比例大致相當。第3和第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

長達2年的維持治療(NHL)

在莫須羅靜脈注射劑(MabThera IV)治療組中，第3-4級白血球減少症(觀察組2%，莫須羅靜脈注射劑(MabThera IV)治療組5%)與第3-4級嗜中性白血球減少症(觀察組4%，莫須羅靜脈注射劑(MabThera IV)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%，莫須羅靜脈注射劑(MabThera IV)治療組<1%)是低的。在結束莫須羅靜脈注射劑(MabThera IV)治療後，有B細胞回復資料的病人，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)

在莫須羅靜脈注射劑(MabThera IV)合併使用化學療法的臨床試驗治療過程中，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性白血血中為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性白血血中為R-FC 3% vs. FC 1%)。然而，相較於單獨使用化學療法的病人，對於合併使用莫須羅靜脈注射劑(MabThera IV)與化學療法的病人雖然其嗜中性白血球減少症發生率較高，但感染及寄生蟲感染的發生率並無提高。在先前未曾接受治療以及復發/頑固性的慢性淋巴性白血血病(CLL)的臨床試驗中，在莫須羅靜脈注射劑(MabThera IV)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治療的病人有4%通報發生第3/4級的貧血，在接受FC治療的病人中則有7%，並且在R-FC治療組中有7%的病人通報發生第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%的病人通報發生第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%的病人，相較之下FC組則為9%。

心血管事件

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人比例為<1%，在莫須羅靜脈注射劑(MabThera IV)治療組中則為3%；心房顫動(1%)、心跳過快(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(主要為上室性心律不整，如心跳過快和心房顫動/纖維顫動)的發生率(6.9%)要比CHOP治療組(1.5%)的病人高。這些心律不整都是發生於輸注莫須羅靜脈注射劑(MabThera IV)期間或是和病

人的提發疾病有關，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節與注意事項)。在其它第3和第4級的心臟事件方面，包括心臟衰竭、心臟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)

經過導治療之後，觀察組與莫須羅靜脈注射劑(MabThera IV)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，但在使用莫須羅靜脈注射劑(MabThera IV)治療期間則維持固定不變。在莫須羅靜脈注射劑(MabThera IV)治療組中，IgG濃度低於LLN的病人比例在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%的病人，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%的病人發生腦血管病變，且全部發生於追蹤期。

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。

子群研究結果

合併療法

老年病人(≥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的老年病人(≥65歲)之發生率較年輕病人高。

巨噬症

在患有巨噬症的病人中，第3與4級藥物不良反應的發生率要比未罹患巨噬症的病人高(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(巨噬症病人92.3%，非巨噬症病人89.2%)。

2.6.2 上市後經驗

靜脈輸注劑型

非何杰金氏淋巴瘤和慢性淋巴性白血血

本節中的報告頻率(罕見、極罕見)乃是以略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 MabThera IV 曾有其他嚴重輸注相關反應之報告(見 2.4 節與注意事項)。

在上市後持續監測莫須羅靜脈注射劑(MabThera IV)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，包括心肌梗塞和心跳過快，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/不足以及肺部浸潤曾被觀察到(見 2.4 節與注意事項)。除了輸注相關的肺部事件外，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芬-強生症候群的致命性案例。

神經系統：曾有發生後個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。症狀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認為PRES/RPLS的危險因子，包含病人潛在的疾病、高血壓、免疫抑制劑治療和/或化學治療。

有極少數顫神經病變性或非伴隨性神經病變的案例。顫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，在莫須羅靜脈注射劑(MabThera IV)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型肝炎恢復復活的病例報告，其中大部分病人是接受莫須羅靜脈注射劑(MabThera IV)合併細胞毒性化學療法的治療(見 2.4 節與注意事項)。莫須羅靜脈注射劑(MabThera IV)治療者曾通報發生其他的嚴重病毒感染，不論是新發生、再發生或感染加劇，其中某些為致命的。其中大多數為接受莫須羅靜脈注射劑(MabThera IV)合併化學療法或是莫須羅靜脈注射劑(MabThera IV)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 節與注意事項)與C型肝炎病毒所引起之感染。

在原先即患有Kaposi氏肉瘤並使用莫須羅靜脈注射劑(MabThera IV)治療的病人中曾觀察到Kaposi氏肉瘤惡化的現象。這些病例都是發生於非標準適應症，且大部份為HIV陽性病人。

腎臟系統：莫須羅靜脈注射劑(MabThera IV)合併化學療法使用於非何杰金氏淋巴瘤病人，曾發生腎臟罕見情形，某些案例會導致死亡。

實驗室檢驗值異常

非何杰金氏淋巴瘤

血液和淋巴系統：

在最後一次輸注莫須羅靜脈注射劑(MabThera IV)後的四個星期後，極少發生嗜中性白血球減少症。

針對 Waldenström 氏巨球蛋白血症病人所進行的莫須濱靜脈注射劑(MabThera IV)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 MabThera IV 核准劑量的經驗有限。在慢性淋巴性白血病人之劑量遞增試驗中，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，病人若發生過量情形，必須立即中斷輸注，且加以嚴密監測。

MabThera SC 的 SABRINA (BO22334)試驗中，有三名病人不慎由 IV 途徑注射 MabThera SC，最高 rituximab 劑量達 2780 毫克，並未發生不良反應。對使用 MabThera SC 過量或用藥錯誤的病人應予以嚴密監測。

在上市後經驗，有 5 例 MabThera 過量報告，其中 3 例無不良反應報告，其餘有 1 例接受 rituximab 劑量 1.8 克報告頸流或症狀，有 1 例接受 rituximab 劑量 2 克報告致命的呼吸衰竭。

必須考慮定期予以監測其血球細胞數及病人因 B 細胞耗竭而增加發生感染的危險性。

2.8 與其他藥品之交互作用及其他形式之交互作用

目前與莫須濱(MabThera)可能發生藥物相互作用的資料相當有限。

在慢性淋巴性白血病人(CLL)病人中，併用莫須濱(MabThera)似乎不會影響 fludarabine 或 cyclophosphamide 的藥動學，此外，fludarabine 及 cyclophosphamide 對莫須濱(MabThera)的藥動學無明顯的影響。

產生人類抗鼠抗體(human anti-mouse antibody-HAMA)或人類抗猴抗體(human anti-chimeric antibody-HACA)的病人，在以其他診斷性或治療性單株抗體治療時，可能發生過敏或敏感反應。

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，能特別與膜跨膜(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脫落，CD20 不會像自由抗原，在血漿內循環，因此不會競爭與抗體結合。

Rituximab 與在 B 淋巴細胞上的 CD20 抗原結合，且啟動免疫反應，以促進 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 細胞淋巴瘤樣變敏感。

在接受第一劑莫須濱(MabThera)之後，周邊的 B 細胞計數會降至低於正常標準值。因血液腫脹而接受治療的病人會在開始治療後的 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。

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 位非何杰金氏淋巴瘤並接受人類抗猴抗體(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

先前未接受治療的濾泡性非何杰金氏淋巴瘤，試驗 BO22334 (SABRINA)

一個兩階段、多國多中心、隨機對照、開放性、第三期試驗中，以先前未接受治療的濾泡性淋巴瘤病人為對象，探討 MabThera SC 併用 CHOP 或 CVP 相較於 MabThera IV 併用 CHOP 或 CVP 治療後接受 MabThera 維持治療的藥動學相關非劣性、療效以及安全性。

第一階段目的為在每 3 週給予，共八週期的誘導治療的條件下，確立可達到與給予 MabThera IV 血清 C_{trough} 濃度相當的 MabThera SC 劑量(見 3.2 藥物動力學特性，分佈)。第一階段納入先前未接受治療、患有 CD20 陽性之第 1、2 或 3a 級濾泡性淋巴瘤(FL)的病人(n=127)。於誘導治療結束時有反應的病人，可接受誘導治療的對應劑型(靜脈輸注或皮下注射)進行維持治療，每 8 週一次，共 24 個月。

第二階段的目標是要使用第一階段確立的 1400 mg SC 劑量，比較 MabThera SC 及 MabThera IV 劑型以提供額外的療效與安全性資料。第二階段納入先前未接受治療、患有 CD20 陽性之第 1、2 或 3a 級濾泡性淋巴瘤的病人(n=283)。

第一階段及第二階段的整體試驗設計相同；病人隨機分配進入下列 2 個治療組中：

- MabThera SC 組(n=205)：第 1 週期 MabThera IV 以及 7 個週期的 MabThera SC，併用最長 8 個週期的 CHOP 或 CVP 化療(每 3 週一次)，MabThera IV 是給予標準劑量 375 毫克/平方公尺體表面積，MabThera SC 則是給予固定劑量 1400 毫克。至少在誘導治療結束時達到 PR 反應的病人會加入接受 MabThera SC 維持治療(每 8 週一次，共 24 個月)。
- MabThera IV 組(n=205)：8 個週期的 MabThera IV 併用最長 8 個週期的 CHOP 或 CVP 化療(每 3 週一次)，MabThera IV 是給予標準劑量 375 毫克/平方公尺體表面積，至少在誘導治療結束時達到 PR 反應的病人會加入接受 MabThera IV 維持治療(每 8 週一次，共 24 個月)。

誘導治療結束時的整體反應率(ORR，包含完全反應[CR]、未確認反應[CRu]和部分反應[PR])是根據第一階段與第二階段的合併資料，使用試驗主持人針對意向治療(ITT)族群的反應評估進行計算。此外，也會分析維持治療結束時的 ORR 和完全反應率(CRR，包含 CR 和 CRu)和事件發生時間指標(無惡化存活期[PFS]和整體存活期[OS])。療效結果呈現於表 3，其中追蹤中位數為 58 個月。

表 3 試驗 SABRINA/BO22334 的療效結果

	MabThera 皮下注射(SC) N=205	MabThera 靜脈輸注(IV) N=205
誘導治療結束時的整體反應率*		
有療效反應人數(CR/CRu, PR)	173	174
整體反應率(CR/CRu, PR) (%，[95%信賴區間])	84.4% [78.7 ; 89.1]	84.9% [79.2 ; 89.5]
完全反應人數(CR/CRu)	66	65
完全反應率(CR/CRu) (%，[95%信賴區間])	32.2% [25.9 ; 39.1]	31.7% [25 ; 38.6]
維持治療結束時的整體反應率		
接受維持治療病人數(n)	172	178
有療效反應人數(CR/CRu, PR)	134	139
整體反應率(CR/CRu, PR) (%，[95%信賴區間])	77.9% [71.0 ; 83.9]	78.1% [71.3 ; 83.9]
完全反應人數(CR/CRu)	87	103
完全反應率(CR/CRu) (%，[95%信賴區間])	50.6% [42.9 ; 58.3]	57.9% [50.3 ; 65.2]
無惡化存活期 (PFS)^b		
發生事件的病人數	65 (31.7%)	71 (34.6%)
風險比[95%信賴區間] (未分層 Cox 模型)	0.90 [0.64%, 1.26%]	
整體存活期 (OS)^b		
發生事件的病人數	18 (8.8%)	26 (12.7%)
風險比[95%信賴區間] (未分層 Cox 模型)	0.70 [0.38 ; 1.27]	
* 誘導治療結束時		
* 最終分析時 (追蹤中位數為 58 個月)		
* 第二階段的主要療效指標為誘導治療結束時的 ORR，但在此表呈現所有預先計畫的合併結果。		
反應率是依據試驗主持人評估。		
維持治療結束時的反應率是依據至少接受一次維持治療療程的病人(n)。		

探索性分析結果顯示，以體表面積(BSA)、化療和性別區分的次群組與 ITT 族群的整體反應率並無明顯不同。

濾泡性非何杰金氏淋巴瘤 BO25341 (SAWYER)

針對先前未接受治療的 CLL 病人進行一項 2 部分、第 II 期、多中心、隨機分配、開放性、平行分組試驗，探討藥物動力學概況的非劣性以及 MabThera SC 併用化療的療效與安全性。

第 1 部分的目標是要選擇 MabThera SC 劑量，以達到與 MabThera IV 劑量相當的 rituximab 血清最低(C_{trough})濃度。先前未接受治療的 CLL 病人(n=64)可在其 MabThera IV 併用化療

治療期間第 5 週期前的任何時候納入。選擇 1600 mg 的 MabThera SC 劑量進行試驗的第 2 部分。

第 2 部分的目標是在選擇後的 MabThera SC 劑量與對照的 MabThera IV 劑量間，觀察 rituximab 的 C_{trough} 濃度以確立非劣性。先前未接受治療的 CLL 病人(n=176)經隨機分配進入下列 2 個治療組中：

- MabThera SC 組(n=88)：第 1 週期的 MabThera IV 375 mg/m² 併用化療加上後續週期(第 2 至 6 週期)的 MabThera SC 1600 mg 併用化療。
- MabThera IV 組(n=88)：第 1 週期的 MabThera IV 375 mg/m² 併用化療，之後為多達 5 個週期的 MabThera IV 500 mg/m² 併用化療。

分析 SAWYER 試驗第二部分中 176 名病人的反應率彙整於表 4。

表 4 試驗 SAWYER/BO25341 的療效結果

		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 ^b	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)
^b：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 的效益/風險概況與 MabThera IV 500 mg/m² 相當。

3.1.3 免疫原性

如同所有的治療蛋白質，接受莫須濱(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)檢測結果認定為 anti-rituximab 抗體陽性的病人數。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

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)

SparkThera (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/m² 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_{max} 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_{max} 預估中位數也相近，分別為 189 與 184 µg/mL。MabThera SC 組的 T_{max} 中位數約為 3 天，而 MabThera IV 組的 T_{max} 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/m² 劑量的 MabThera IV 治療後，於誘導期接受每週一次 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_{max} 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_{max, SC}/C_{max, IV})為 0.941 (90% CI: 0.872, 1.015)。

根據族群藥動學分析結果，估計絕對生物利用度為 71% (95%CI: 70.0% - 72.1%)。

皮下注射劑型(1600 毫克)

SAWYER (BO25341)

(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。此因 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其須預(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)被認為是主要變數。所有藥清率與體積參數均隨身體尺寸大小提高。在其他變數依從性方面，全身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，對藥清率並無臨床相關影響。

慢性淋巴性白血症

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 的比例隨機分配接受 6 週期的 MabThera SC 治療(第 1 個週期 375 mg/m² 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/m² 劑量的 MabThera IV，之後 5 個週期 500 mg/m² 劑量的 MabThera IV)併用至多 6 個週期。每 4 週給與的 FC 化療。第 5 週期時(第 6 週期前)MabThera SC 組的 C_{max} 幾何平均數(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)內含重组人類 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布與吸收。皮下注射後發生 rHuPH20 全身性吸收的機率很低，但藥動學與毒理學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慎

針對先前未接受治療的 CLL 病人，在第 1 個週期 375 mg/m² 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_{max})低於 IV 組(第 2 到 6 週期，劑量 500 mg/m²)。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)，幾何平均值(C_{max, SC}/C_{max, IV})為 0.719 (90% CI: 0.653, 0.792)，MabThera SC 組的最高濃度時間(t_{max})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_{max}。

3.2.2 分佈

非何杰金氏淋巴瘤

皮下注射劑型(1400 毫克)

SparkThera 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/m² 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_{max} 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_{0-∞} 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/m² 劑量的 MabThera IV，之後 7 個週期的 MabThera SC)或 375 mg/m² 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_{max} 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其環磷酰胺(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脂清率(CL₁)、首次特定脂清率(CL₂) (可能由 B 細胞或腫瘤負荷導致)以及全身分佈體積(V₁)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 位接受其環磷酰胺(MabThera) SC 和/或 IV 注射的終端分析數據，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

對人體靜脈注射劑量 MabThera SC 劑型時之濃度，並無證據指出可能因 rHuPH20 全身性暴露而造成畸形發生或異常(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藥劑。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。

不相容性

未發現 MabThera SC 與聚丙稀或聚碳酸酯針筒材質或不銹鋼轉移套組(transfer)及注射針頭與聚乙稀針筒蓋間的不相容性。

未用盡/過期藥品的處理

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械時，必須嚴格遵守下列規定：

- 切勿重複使用針筒和針筒。
- 請將所有使用過的針頭和針筒放置於尖銳物回收容器中(可防穿刺的拋棄式容器)。任何未使用的醫療用品或醫療材料均應依當地法規棄置。

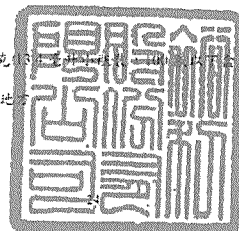
4.3 包裝

1400 毫克/11.7 毫升、1600 毫克/13.3 毫升、1600 毫克/13.3 毫升、1600 毫克/13.3 毫升。

請將藥品放在孩童無法取得的地方。

本藥限由醫師使用

衛部衛藥字第 001022 號



2019 年 9 月
CDS 32.0
11.19-MSC-3B01

製造廠：F. Hoffmann-La Roche Ltd.
廠 址：Wurmisweg, CH-4303 Kaiseraugst, Switzerland.
經 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

“美羅瑪”和“MabThera”註冊商標係由瑞士商赫夫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。