



## ماب ترا (MabThera)

### ریتوکسی ماب

#### ترکیبات

ماده موثره: ریتوکسی ماب

مواد جانبی: سیترات سدیم، پلی سوربات 80، کلرید سدیم، آب برای تزریق

#### شکل دارویی و مقدار ماده موثره در هر واحد

هر وعال 10 میلی لیتری حاوی 100 میلی گرم ریتوکسی ماب است.

هر ویال 50 میلی لیتری حاوی 500 میلی گرم ریتوکسی ماب است.

#### کاربردها و موارد مصرف

##### لنفوم غیر هاجکین

درمان بیماران مبتلا به لنفوم غیر هاجکین فولیکولار CD20-مثبت (مرحله III-IV) که بیماری آنها بعد از شیمی درمانی عود کرده است یا به شیمی درمانی پاسخ نداده است.

درمان بیماران مبتلا به لنفوم غیر هاجکین فولیکولار CD20-مثبت (مرحله III-IV) که قبلاً درمان نشده اند همراه با شیمی درمانی استاندارد CVP (8 دوره سیکلوفسفامید، وینکریستین و پردنیزون).

درمان بیماران مبتلا به لنفوم غیر هاجکین سلول B بزرگ منتشر CD20-مثبت (DLBCL) همراه با CHOP استاندارد (8 دوره سیکلوفسفامید، دوکسوروبیسین، وینکریستین و پردنیزون).

درمان نگهدارنده بیماران مبتلا به لنفوم غیر هاجکین فولیکولار CD20-مثبت مقاوم یا عود کننده

(مرحله III-IV) که به درمان اولیه با CHOP (6 دوره سیکلوفسفامید، دوکسوروبیسین، وین

کریستین و پردنیزون) یا R-CHOP (6 دوره CHOP به علاوه ماب ترا) پاسخ داده اند.

##### آرتريت روماتوئيد

ماب ترا همراه با متوترکسات (MTX) در درمان بیماران بزرگسال مبتلا به آرتريت روماتوئيد فعال متوسط تا شديد، پس از شکست یک یا بیش از یک درمان قبلی با مهار کننده های فاکتور نکروز تومور (TNF) بکار می رود.

#### مقدار و روش تجویز

ماب ترا بعد از رقیق سازی بصورت انفوزیون وریدی و توسط یک ست انفوزیون اختصاصی تجویز می شود و جهت درمان سرپایی مناسب می باشد.

انفوزیون ماب ترا باید در مراکز درمانی که تسهیلات لازم جهت احیاء موثر را بتوان بصورت فوری بکار گرفت انجام شود. انفوزیون باید تحت نظارت مستقیم يك انکولوژیست / هماتولوژیست یا روماتولوژیست مجرب صورت پذیرد. بیمارانی که دچار علائم تنفسی یا کم فشار خونی می شوند باید حداقل 24 ساعت تحت نظر قرار گیرند.

قبل از هر بار انفوزیون ماب ترا (30 تا 60 دقیقه قبل از شروع انفوزیون)، پیش درمانی با يك داروی ضد تب و آنتی هیستامین، نظیر پاراستامول و دیفن هیدرامین باید انجام گیرد.

پیش درمانی با گلوکوکورتیکوئیدها: قسمت لنفوم غیر هاجکین و آرتريت روماتوئید را ببینید.

بیماران باید به دقت از لحاظ علائم اولیه بروز سندرم آزادسازی سیتوکین (هشدارها و موارد احتیاط را ببینید). در بیمارانی که علائم عوارض جانبی شدید به خصوص تنگی نفس شدید، اسپاسم برونش یا هیپوکسی دارند انفوزیون می بایستی فوراً قطع شود. به علاوه بیماران مبتلا به لنفوم غیر هاجکین باید توسط تستهای مناسب آزمایشگاهی از لحاظ شواهد ایجاد سندرم لیز شدن تومور ارزیابی شوند. بیمارانی که از قبل به نارسایی تنفسی یا ارتشاح تومور ریوی مبتلا بوده اند نیاز به عکسبرداری سینه با اشعه X دارند. در تمام بیماران انفوزیون باید تنها زمانی مجدداً شروع شود که همه نشانه های بالینی بطور کامل رفع شده اند و مقادیر تستهای آزمایشگاهی در محدوده طبیعی قرار گرفته اند و در این حالت انفوزیون را می توان با سرعتی کمتر از نصف سرعت انفوزیون قبل انجام داد. در صورتی که همان عوارض جانبی شدید دوباره بروز کند قطع درمان باید در نظر گرفته شود.

ماب ترا نباید به طور رقیق نشده از طریق وریدی بکار رود و همچنین نباید محلول آماده شده برای انفوزیون آن به صورت بلوس تزریق شود.

### لنفوم غیر هاجکین

در صورتی که شیمی درمانی حاوی گلوکوکورتیکوئید (CHOP یا CVP) همراه ماب ترا برای درمان لنفوم غیر هاجکین بکار نرود پیش درمانی با گلوکوکورتیکوئید باید در نظر گرفته شود. انفوزیون اول: سرعت انفوزیون اولیه توصیه شده 50mg/h است؛ پس از 60 دقیقه می توان سرعت را بصورت مرحله به مرحله هر 30 دقیقه یکبار به میزان 50mg/h بالا برد تا حداکثر به 400mg/h برسد.

انفوزیون های بعدی: انفوزیون های بعدی ماب ترا را می توان با سرعت انفوزیون 100mg/h شروع کرد و سپس در فواصل 30 دقیقه ای به میزان 100mg/h افزایش داد تا حداکثر به 400mg/h برسد.

لنفوم غیر هاجکین فولیکولار

درمان اولیه: مقدار مصرف توصیه شده ماب ترا به طور تك درمانی در افراد بزرگسال، 375 میلی گرم در ازاء هر متر مربع مساحت سطح بدن (BSA) است که به صورت انفوزیون وریدی يك بار در هفته برای 4 دوز در طی یک دوره 22 روزه تجویز می شود.

مقدار مصرف توصیه شده ماب ترا همراه با شیمی درم -انی CVP، 375 میلی گرم به ازاء هر متر مربع BSA برای 8 دوره درمانی (21 روز/هر دوره) است. مقدار مصرف توصیه شده ماب ترا در روز اول هر دوره شیمی درمانی بعد از تجویز خوراکی داروی گلوکوکورتیکوئید رژیم شیمی درمانی CVP تجویز می شود.

درمان موارد عود کننده: مقدار مصرف دارو برای درمان مجدد بیمارانی که به درمان اولیه پاسخ داده اند، 375 میلی گرم به ازاء هر متر مربع BSA بود که بصورت انفوزیون وریدی يك بار در هفته برای 4 هفته (قسمت خواص و اثرات، درمان مجدد، يك دوز در هفته برای 4 هفته را ببینید) تجویز شد.

درمان نگهدارنده

درمان نگهدارنده ماب ترا می توان در بیمارانی که به درمان اولیه با CHOP یا R-CHOP پاسخ داده اند انجام داد. مقدار مصرف، 375 میلی گرم به ازاء هر متر مربع BSA هر سه ماه یکبار است که تا زمان پیشروی بیماری یا برای مدت حداکثر 2 سال ادامه می یابد.

لنفوم غیر هاچکین سلول B بزرگ منتشر

ماب ترا باید همراه با شیمی درمانی CHOP بکار برده شود. مقدار مصرف توصیه شده ماب ترا، 375 میلی گرم به ازاء هر متر مربع BSA برای 8 دوره درمانی است. دوز توصیه شده ماب ترا در روز اول هر دوره شیمی درمانی بعد از تجویز وریدی جزء گلوکوکورتیکوئیدی رژیم شیمی درمانی CHOP تجویز می شود. تجویز سایر داروهای رژیم شیمی درمانی باید بعد از تجویز ماب ترا انجام گیرد.

تنظیم مقدار مصرف در طول درمان

کاهش دوز ماب ترا توصیه نمی شود. وقتی ماب ترا همراه با شیمی درمانی استاندارد تجویز می شود دوز استاندارد برای داروهای شیمی درمانی باید کاهش یابد.

آرتريت روماتويد

یک دوره درمانی ماب ترا متشکل از دو انفوزیون وریدی 1000 میلی گرم ماب ترا است. مقدار مصرف توصیه شده ماب ترا، 1000 میلی گرم بصورت انفوزیون وریدی و به دنبال آن انفوزیون وریدی 1000 میلی گرم دیگر ماب ترا دو هفته بعد است. تجربه کمی با بیش از دو دوره وجود دارد. در یک مطالعه جهت تعیین دوز در یک جمعیت بیماران با مقاومت کمتر به درمان که به درمان قبلی با داروهای آنتی روماتیک اصلاح کننده بیماری (DMARDs) پاسخ نداده بودند درمان با مقدار 2×500mg در هر دوره، به اندازه 2×1000mg مؤثر بود (بر اساس نقطه پایانی ACR20

(American College of Rheumatology [ACR]) مقادیر مصرف کمتر از  $2 \times 500 \text{mg}$  در هر دوره مطالعه نشده اند.

دوره های درمان بعدی را می توان بر اساس دوره بیماری تجویز نمود. در مطالعات بالینی فاصله بین دوره های درمان متغیر بود؛ بیشتر بیماران یک دوره دیگر را در طی 6 تا 12 ماه گرفتند. در تعدادی از بیماران، فاصله بین دوره های درمانی طولانی تر بود. اثربخشی و ایمنی یک دوره درمان دوم و سوم مشابه دوره اول است (قسمت عوارض ناخواسته، آرتريت روماتوئید و خواص و اثرات، تجربیات بالینی در آرتريت روماتوئید را ببینید).

به بیماران مبتلا به آرتريت روماتوئید باید 30 دقیقه پیش از تجویز ماب ترا،  $100 \text{mg}$  متیل پردنیزولون وریدی جهت کاهش دفعات و شدت واکنش های انفوزیون حاد تجویز شود (قسمت هشدارها و موارد احتیاط، بیماران مبتلا به آرتريت روماتوئید را ببینید).

انفوزیون اول هر دوره درمانی: سرعت انفوزیون اولیه توصیه شده  $50 \text{mg}/\text{hour}$  است. پس از 30 دقیقه اول می توان سرعت انفوزیون را هر 30 دقیقه یکبار به میزان  $50 \text{mg}/\text{hour}$  افزایش داد تا حداکثر به  $400 \text{mg}/\text{hour}$  برسد.

مثالی از یک برنامه انفوزیون

زمان (دقیقه)	سرعت انفوزیون (mg/hour)	مقدار مصرف در 30 دقیقه (mg)	مجموع مقدار مصرف (mg)
0-30	50	25	25
31-60	100	50	75
61-90	150	75	150
91-120	200	100	250
121-150	250	125	375
151-180	300	150	525
181-210	350	175	700
211-240	400	200	900
241-255*	400	200	1000

\* تجویز کل دوز باید در مدت 255 دقیقه کامل شود (4 ساعت و 15 دقیقه).

در صورتیکه بیمار دچار یک واکنش مربوط به انفوزیون شود سرعت انفوزیون باید به نصف رسانده شود (به عنوان مثال از  $100 \text{mg}/\text{hour}$  به  $50 \text{mg}/\text{hour}$ ). پس از رفع عارضه جانبی، باید 30 دقیقه دیگر تأمل شود و در همین حال انفوزیون با سرعت کاهش یافته انجام شود. در صورتی که بیمار بخوبی تحمل کند سرعت انفوزیون را می توان به بالاترین حد بعدی برنامه برای این بیمار رساند. در

بیمارانی که یک واکنش مربوط به انفوزیون متوسط تا شدید (تب، لرز یا کاهش فشار خون) بروز کند باید انفوزیون بلافاصله قطع شود و درمان علامتی تهاجمی بکار گرفته شود.

انفوزیون تنها باید زمانی دوباره آغاز شود که همه علائم و نشانه ها بهبود یافته باشند و سرعت آن باید نصف سرعت انفوزیون باشد. در صورتیکه بیمار انفوزیون را بمدت 30 دقیقه با سرعت کم تحمل کند می توان سرعت را تا بالاترین حد بعدی برنامه برای این بیمار افزایش داد.

پس از تکمیل انفوزیون، ست تزریق وریدی مورد استفاده باید برای حداقل یک ساعت دیگر در محل خود باقی بماند تا در صورت نیاز بتوان داروها را بصورت وریدی تزریق نمود. در صورتیکه هیچ عارضه جانبی در این مدت مشاهده نشود می توان ست تزریق را خارج کرد.

انفوزیون دوم هر دوره درمانی: دوز دوم ماب ترا را می توان در صورتیکه هیچ عارضه جانبی در انفوزیون اول مشاهده نشد با همان سرعت انفوزیون اولیه 100mg/hour شروع کرد. سرعت انفوزیون را می توان سپس در فواصل 30 دقیقه ای به میزان 100mg/hour افزایش داد تا حداکثر به 400mg/hour برسد.

### **دستورالعمل های مربوط به مقدار مصرف خاص**

مصرف در کودکان

ایمنی و کارایی ماب ترا در کودکان بررسی نشده است.

بیماران سالمند

هیچ گونه تنظیم مقدار مصرف در افراد سالمند (بالای 65 سال) لازم نیست.

بیماران مبتلا به اختلال کبدی یا کلیوی

هیچ تجربه ای در بیماران مبتلا به اختلال کبدی یا کلیوی در دست نیست.

### **موارد منع مصرف**

**بیماران مبتلا به نفوم غیر هاجکین**

افزایش حساسیت به ماده مؤثره یا هر یک از مواد جانبی موجود در ترکیب فرآورده

**بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید**

افزایش حساسیت به ماده مؤثره یا هر یک از مواد جانبی موجود در ترکیب فرآورده

درمان با ماب ترا نباید در بیماران مبتلا به عفونت شدید فعال یا نقص ایمنی شدید (مانند

هیپوگاماگلوبولینمی، کاهش قابل توجه سلول های CD4 یا CD8؛ قسمت هشدارها و موارد احتیاط را ببینید) آغاز شود.

درمان با ماب ترا نباید همچنین در بیماران مبتلا به اختلال قلبی شدید (New York Heart Association [NYHA] class IV) شروع شود. ترکیب ماب ترا با متوتروکسات در طی حاملگی

## هشدارها و موارد احتیاط

### بیماران مبتلا به نفوم غیر هاجکین

بیمارانی با تعداد فراوان سلول های بدخیم در گردش ( بیش از 25000 در میلی متر م کعب) یا تومورهای حجیم (ضایعه بزرگتر از 10 سانتی متر) که بیشتر در معرض خطر سندرم بویژه شدید آزادسازی سیتوکین یا سندرم لیز تومور قرار دارند، باید با احتیاط فراوان و پس از در نظر گرفتن درمانهای دیگر درمان شوند.

مواردی از مرگ و میر در بیماران مبتلا به سندرم شدید آزاد سازی سیتوکین گزارش شده است. در مواردی بصورت پراکنده، علائم و نشانه های سندرم لیز تومور که منجر به نارسایی ارگان ها همراه با نارسایی تنفسی و کلیوی شده است هم مشاهده شده است.

درمان قبلی برای کاهش حجم تومور باید در نظر گرفته شود. این بیماران باید در طول اولین انفوزیون دارو بخصوص به دقت پایش شوند. در این بیماران، کاهش سرعت انفوزیون در بار اول باید مدنظر باشد.

بیماران مبتلا به نارسایی ریوی یا تومورهای حجیم ( عوارض ناخواسته را ببینید) در معرض خطر زیاد پیدایش سندرم آزادسازی شدید سیتوکین یا سندرم لیز تومور قرار دارند. از لحاظ بالینی احتمال دارد تشخیص این واکنش ها از واکنش های افزایش حساسیت ناشی از آلرژی غیرممکن باشد. سندرم آزادسازی شدید سیتوکین ها با تنگی نفس شدید (که اغلب با اسپاسم برونش و هیپوکسی همراه است)، تب (تشنج همراه با تب)، لرز، کهیر و ادم آنژیونورتیک توام است. این حالت ممکن است با علائم ناشی از سندرم لیز تومور مانند افزایش اوره خون، هیپرکالمی، هیپوکسمی، هیپرفسفاتی، افزایش LDH، نارسایی حاد کلیوی و نارسایی تنفسی تهدید کننده حیات همراه باشد.

نارسایی حاد تنفسی ممکن است با ارتشاح بینابینی ریوی یا ادم که در عکسبرداری قفسه سینه با اشعه X قابل رؤیت است همراه باشد. در بیمارانی که دچار سندرم آزادسازی شدید سیتوکین می شوند باید انفوزیون دارو فوراً قطع شود (قسمت پایین را ببینید) و درمان علامتی مؤثر آغاز شود.

از آنجایی که ممکن است بدنبال بهبودی اولیه، تشدید علائم بالینی رخ دهد این بیماران باید تا رفع کامل نشانه ها بدقت تحت نظر قرار گیرند. هنگامی که این نشانه ها بطور کامل رفع شود این بیماران بندرت در طی درمان های بعدی دچار واکنش های وابسته به انفوزیون شدید خواهند شد.

بیمارانی که به نارسایی تنفسی یا ارتشاح تومور ریوی مبتلا هستند، باید با احتیاط فراوان درمان شوند مخصوصاً اگر وضعیت آنها با نشانه های شدیدی که در بالا ذکر گردید همراه باشد.

واکنش های آنافیلاکتوئید و دیگر واکنش های از یاد حساسیت ممکن است پس از تجویز وریدی پروتئین در بیماران ایجاد شود. برخلاف سندرم آزاد سازی سیتوکین ، واکنش های از یاد حساسیت نوع سریع آلرژیک چند دقیقه بعد از شروع انفوزیون رخ می دهند. تظاهرات بالینی آنافیلاکسی ممکن است مشابه تظاهرات بالینی سندرم آزاد سازی سیتوکین ( همانطور که در بالا توصیف شده است) رخ دهد.

در صورت بروز یک واکنش آلرژیک در طی تجویز ماب ترا، داروهای مورد استفاده جهت درمان واکنش های از یاد حساسیت مثل اپی نفرین، آنتی هیستامین ها و گلوکوکورتیکوئیدها برای بکارگیری فوری باید در دسترس باشند.

اکثر بیماران تحت درمان با ماب ترا عوارض ناشی از انفوزیون ماب ترا را تجربه می کنند. این واکنش ها مشابه علائم آنفولانزا هستند (قسمت اثرات ناخواسته را ببینید) و در تقریباً 10 درصد کل بیماران شدید بوده با کاهش فشارخون، تنگی نفس یا اسپاسم برونش همراه هستند. عوارض فوق را می توان با قطع انفوزیون ماب ترا و تجویز داروهای ضد تب و آنتی هیستامین ها معکوس کرد. تجویز اکسیژن، انفوزیون NaCl و احتمالاً تجویز گشاد کننده های برونش و گلوکوکورتیکوئید ها هم ممکن است لازم باشد.

از آنجایی که ممکن است در طی انفوزیون ماب ترا کاهش موقتی در فشارخون رخ دهد، قطع مصرف داروهای کاهش دهنده فشار خون 12 ساعت قبل و در طول انفوزیون این دارو باید مد نظر باشد. بیماران دارای سابقه بیماریهای قلبی (مثل آنژین، آریتمی های قلبی همچون فلوتر دهلیزی و فیبریلاسیون یا نارسایی قلبی) باید بدقت در طول انفوزیون دارو تحت نظر باشند.

اگر چه ماب ترا در تک درمانی، تضعیف مغز استخوانی ایجاد نمی کند ولی باید در درمان برنامه ریزی شده بیماران با تعداد نوتروفیل های کمتر از  $1/5 \times 10^9$  در لیتر و یا تعداد پلاکت کمتر از  $75 \times 10^9$  در لیتر با احتیاط مصرف شوند زیرا در این بیماران تجربیات بالینی محدود است.

ماب ترا در 21 بیمار که تحت پیوند اتولوگ مغز استخوان قرار گرفته بودند و همچنین در دیگر گروه های خطر که احتمال کاهش عملکرد مغز استخوان در آنها زیاد بود، بدون ایجاد سمیت در مغز استخوان مورد استفاده قرار گرفت.

همانند سایر درمان های تومور، پایش منظم تمام عناصر خونی از جمله شمارش پلاکت ها لازم است. در صورت مصرف ماب ترا با شیمی درمانی CHOP یا CVP، شمارش تمام عناصر خونی براساس روش های استاندارد باید بطور منظم صورت پذیرد.

فعال سازی مجدد هیپاتیت B- از جمله علائم هیپاتیت شدید و ناگهانی در موارد بسیار نادری در بیماران که ریتوکسی ماب دریافت کرده اند گزارش شده است؛ اگر چه بیشتر این بیماران داروهای سیتوتوکسیک نیز مصرف می کردند. موارد گزارش شده به دلیل پروسه بیماری زمینه ای و شیمی درمانی سیتوتوکسیک مورد تردید قرار دارد. بیماران دارای سابقه عفونت هیپاتیت B که ریتوکسی

ماب را همراه شیمی درمانی سیتو استاتیک مصرف می کنند باید از لحاظ بروز فرم فعال عفونت هیپاتیت B بدقت تحت نظر قرار گیرند.

واکنش های جلدی - مخاطی شدید که برخی از آنها کشنده هستند در محدودی از بیماران که ماب ترا گرفته اند گزارش شده اند. این واکنش ها بین 1 و 13 هفته بعد از شروع درمان دیده شدند. در بیماران مبتلا باید انفوزیون قطع شود و اقدامات درمانی فوری بکار گرفته شود. نمونه برداری (بیوپسی) پوستی جهت افتراق واکنش های پوستی مختلف و تعیین درمان بعدی سودمند است. واکنش های جلدی - مخاطی گزارش شده شامل پارائوپلاستیک پمفیگوس، سندرم استیونس جانسون، درماتیت lichenoid، درماتیت وزیکولوبولوس و نکرولیز اپیدرمال توکسیک هستند. ایمنی درمان مجدد با ماب ترا در این موارد شناخته شده نیست.

### بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید

واکنش های مربوط به انفوزیون

تجویز ماب ترا ممکن است همراه با واکنش های انفوزیون ناشی از آزادسازی سیتوکین ها و/یا سایر مدیاتورهای شیمیایی باشد. تجویز یک گلوکوکورتیکوئید بصورت وریدی قبل از هر انفوزیون، تعداد و شدت این واکنش ها را کم کرد (قسمت اثرات ناخواسته را ببینید).

بیشتر واکنش های انفوزیون گزارش شده خفیف تا متوسط بودند. تعداد بیماران که تحت تاثیر قرار گرفته بودند در انفوزیون های بعدی کاهش یافت. واکنش های گزارش شده معمولاً با کاهش سرعت انفوزیون ماب ترا یا قطع آن و تجویز یک داروی ضد تب، آنتی هیستامین و در برخی موارد در صورت نیاز اکسیژن، سالین وریدی یا برونکودایلاتورها و گلوکوکورتیکوئیدها برگشت پذیر بود. در بیشتر موارد پس از بهبود کامل علائم و نشانه ها می توان سرعت انفوزیون را به نصف سرعت قبل (به عنوان مثال 50mg/h به جای 100mg/h) رساند.

واکنش های آنافیلاکتیک و سایر واکنش های افزایش حساسیت در آغاز تجویز وریدی پروتئین ها به بیماران، در حین آن و همچنین پس از خاتمه تجویز گزارش شده اند. داروهای مورد استفاده در درمان واکنش های افزایش حساسیت مانند آدرنالین، آنتی هیستامین ها و گلوکوکورتیکوئیدها باید در طی تجویز ماب ترا برای استفاده فوری در هنگام بروز یک واکنش آلرژیک در دسترس باشند. در مطالعات بالینی مشاهده شد که 10 بیمار از 1039 بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید (1%) با گرفتن اولین انفوزیون ماب ترا بدون توجه به دوز آن، دچار واکنش های مربوط به انفوزیون شدید شدند (قسمت اثرات ناخواسته را ببینید).

هیچ گونه اطلاعاتی در زمینه ایمنی ماب ترا در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی متوسط (NYHA class III) در دست نیست. در طی تجویز ماب ترا به بیماران مبتلا به لنفوم غیر هاجکین مواردی مشاهده شده است که در آن بیماری قلبی ایسکمیک قلبی به صورت آشکار درآمد و منجر به علائمی نظیر آنژین، انفارکتوس میوکاردیال و فیبریلاسیون و فلوتر دهلیزی گردید.

به این دلیل در بیماران دارای سابقه بیماری قلبی، باید پیش از درمان با ماب ترا به خطر مشکلات قلبی عروقی ناشی از واکنش های مربوط به انفوزیون توجه شود و این بیماران در طی تجویز ماب ترا باید به دقت پایش شوند. از آنجا که کاهش فشار خون ممکن است در طی انفوزیون ماب ترا رخ دهد باید قطع مصرف داروهای کاهش فشار خون برای 12 ساعت پیش از انفوزیون ماب ترا مدنظر باشد.

در صورت بروز واکنش های انفوزیون شدید باید به قطع درمان با ماب ترا توجه شود.

#### عفونت ها

پس از درمان با ماب ترا احتمال زیاد خطر عفونت وجود دارد (قسمت موارد منع مصرف را ببینید). ماب ترا نباید به بیماران دارای عفونت فعال یا نقص شدید ایمنی (مانند هیپوگاماگلوبولینمی، کاهش شدید تعداد سلول های CD4 یا CD8) تجویز شود. هنگام تجویز ماب ترا به بیماران دارای سابقه عفونت مزمن یا عودکننده یا بیماری زمینه ای که بیمار را مستعد ابتلا به عفونت های شدید می کند باید احتیاط شود (قسمت اثرات ناخواسته را ببینید). بیمارانی که پس از درمان با ماب ترا مبتلا به عفونت می شوند باید به سرعت بررسی شوند و تحت درمان های مناسب قرار گیرند. موارد بسیار نادری از فعال سازی مجدد هپاتیت B در بیماران مبتلا به لنفوم غیر هاجکین که ریتوکسی ماب را توأم با شیمی درمانی سیتوتوکسیک گرفته اند گزارش شده است (قسمت هشدارها و موارد احتیاط، بیماران مبتلا به لنفوم غیر هاجکین را ببینید).

#### ایمنی سازی

هیچ گونه اطلاعاتی در زمینه استفاده از واکسن ها در طی دوره کاهش تعداد سلول های B پس از درمان با ماب ترا در دست نیست (قسمت خواص و اثرات، تجربیات بالینی در آرتریت روماتوئید را ببینید). پزشکان باید وضعیت واکسیناسیون افراد منتخب برای درمان با ماب ترا را بررسی کنند و دستورالعمل های ملی/محلی واکسیناسیون افراد بزرگسال بر علیه بیماری های عفونی را نیز مدنظر داشته باشند. واکسیناسیون باید حداقل 4 هفته پیش از اولین نوبت تجویز ماب ترا کامل شود. واکسن های زنده در بیماران مبتلا به کاهش سلول های B توصیه نمی شود.

#### درمان قلبی با مهارکننده های TNF

درمان با اتانرسپت باید حداقل 4 هفته و با اینفلکسیماب یا آدالیموماب حداقل 8 هفته پیش از شروع درمان با ماب ترا قطع شود.

ایمنی و کارایی ماب ترا در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی یا کبدی تعیین نشده است.

هیچ گونه اطلاعاتی در بیماران مبتلا به بیماری ریوی قابل توجه کنترل نشده وجود ندارد. به این دلیل ماب ترا باید در این بیماران با احتیاط بکار رود.

همچنین هیچ گونه اطلاعاتی در بیماران مبتلا به آنمی (هموگلوبین کمتر از 8/5g/dl) یا نوتروپنی (تعداد نوتروفیل کمتر از 1500/ $\mu$ l) وجود ندارد.

## درمان در موارد تایید نشده

در یک مطالعه تحقیقاتی روی بیماران مبتلا به لوپوس اریتماتوز سیستمیک (SLE)، ریتوکسی ماب (مقدار مصرف: یک انفوزیون  $100\text{mg}/\text{m}^2$  یا  $375\text{mg}/\text{m}^2$  یا چهار انفوزیون هفتگی  $375\text{mg}/\text{m}^2$ ) بصورت توأم با درمان SLE در حال انجام تست شد. بنظر می رسد که تحلیل سلول B کمتری در هنگام بروز آنتی بادی های آنتی کایمپریک انسانی (HACA) در برابر ریتوکسی ماب و غلظت های کمتر ریتوکسی ماب دیده می شود.

## تداخل های دارویی

در حال حاضر تنها اطلاعات کمی در زمینه تداخل های دارویی احتمالی ماب ترا با داروهای دیگر در دسترس می باشد. بخصوص تداخل های ریتوکسی ماب بصورت توأم با شیمی درمانی (مثل CHOP، CVP) مطالعه نشده اند.

تجویز همزمان با متوترکسات در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید، هیچ اثری روی فارماکوکینتیک ماب ترا نداشت.

بیمارانی با تیتراهای human antimouse antibody (HAMA) یا HACA در صورت درمان توأم با سایر آنتی بادی های مونوکلونال که جنبه درم —انی یا تشخیصی دارند ممکن است دچار واکنش های افزایش حساسیت یا آلرژیک شوند.

تحمل پذیری مصرف همزمان یا متوالی ماب ترا با داروهای شیمی درم —انی به استثناء CHOP یا CVP یا داروهای دیگری که می توانند سبب تحلیل سلول های B طبیعی شوند به اندازه کافی مطالعه نشده است.

هیچ گونه اطلاعات فارماکوکینتیک یا فارماکودینامیک در زمینه تجویز همزمان ماب ترا و مهار کننده های TNF موجود نمی باشد. تنها اطلاعات کمی در زمینه استفاده از سایر DMARDs در مطالعات بالینی که تحلیل سلول های B محیطی پس از درمان با ماب ترا را بررسی می کردند وجود دارد. مهار کننده های TNF نباید برای حداقل 8 هفته پس از تکمیل درمان با ماب ترا تجویز شوند.

## حاملگی و شیردهی

### لنفوم غیر هاجکین

#### حاملگی

تجربه کافی در زمینه استفاده ماب ترا در زنان حامله وجود ندارد. اگرچه چون ایمونوگلوبولین های کلاس G (IgG) می توانند از سد جفت عبور کنند، ماب ترا می تواند سبب تحلیل سلول های B در جنین شود.

به دلیل زمان طولانی باقی ماندن ماب ترا در بدن بیمارانی که سلول های B آنها تحلیل رفته است زنان در سنین باروری باید در طی درمان با ماب ترا و تا 12 ماه بعد از آن از روشهای مؤثر جلوگیری از بارداری استفاده کنند.

هیچ گونه آسیب جنینی در مطالعات سم شناسی سیستم تولید مثل در میمون ها مشاهده نشده است. جمعیتهایی که دچار تحلیل سلولهای B شده بودند در مرحله پس از تولد نوزادان حیوانات مادری که در دوران حاملگی ماب ترا گرفته بودند بررسی شدند. هیچ مطالعه ای در جمعیتهای سلول B در نوزادان انسان پس از استفاده ماب ترا در مادران انجام نشده است.

شیردهی

مشخص نیست که آیا ریتوکسی ماب در شیر ترشح می شود. اگرچه به دلیل اینکه IgG مادر در شیر وارد می شود و همچنین نشان داده شده است که ماب ترا در شیر میمون های ماده در دوران شیردهی وجود دارد زنان تحت درمان با ماب ترا باید از شیردهی اجتناب کنند.

## آرتزیت روماتوئید

### حاملگی

استفاده از متوترکسات در دوران حاملگی و شیردهی ممنوع است. ریتوکسی ماب می تواند از سد جفتی عبور کند و سیستم ایمنی جنین را مختل کند. تنها اطلاعات کمی در زنان باردار تحت درمان با ریتوکسی ماب در دست است. زنان در سنین باروری باید در طی درمان با ماب ترا و تا یک سال پس از آن از روشهای جلوگیری از بارداری مؤثری استفاده کنند.

### شیردهی

مشخص نیست که آیا ریتوکسی ماب در شیر انسان ترشح می شود. اگرچه چون IgG مادر در شیر وارد می شود و ریتوکسی ماب در شیر میمون ها در دوران شیردهی مشاهده شده است مادران تحت درمان با ماب ترا باید از شیردهی اجتناب کنند.

## اثرات دارو بر توانایی رانندگی و کار با ابزارآلات

هیچ گونه مطالعه ای در زمینه اثرات ماب ترا روی توانایی رانندگی و کار با ابزار آلات انجام نشده است. فعالیت فارماکولوژیکی و عوارض جانبی که تاکنون مشاهده شده اند نشان می دهد که احتمال چنین اثراتی وجود ندارد. اگرچه پیش درمانی (آنتی هیستامین ها) بکار گرفته شده برای جلوگیری از واکنش های مربوط به انفوزیون و همچنین درمان این واکنش ها باید مدنظر باشد. پس از بروز واکنش های مربوط به انفوزیون، بیماران باید تا زمان تثبیت شدن وضعیتشان از رانندگی یا کار با ابزار آلات خودداری کنند.

## عوارض ناخواسته

### نقوش غیر هاجکین

نگ درمانی

داده های زیر از مطالعاتی که بر روی 356 بیمار تحت درمان با ماب ترا بصورت تک درمانی انجام شده است بدست آمده است. اغلب بیماران از دوز 375 میلی گرم/متر مربع دارو، یکبار در هفته برای مدت 4 هفته استفاده کرده بودند. 39 نفر از این بیماران دارای تومور حجیم بودند (ضایعه بزرگتر از 10 سانتیمتر) (به قسمت خواص و اثرات، درمان اولیه، تومورهای حجیم، یک دوز در هفته برای 4 هفته مراجعه کنید) و 58 نفر از آنها بیش از یکبار تحت درمان با ماب ترا قرار گرفته بودند (60 مورد درمان مجدد) (به قسمت خواص و اثرات، درمان مجدد، یک دوز در هفته برای 4 هفته مراجعه کنید)، 37 بیمار نیز  $8 \times 375 \text{ mg/m}^2$  از دارو را دریافت کرده بودند (به قسمت خواص و اثرات، درمان اولیه، یک دوز در هفته برای 8 هفته مراجعه کنید) و 25 بیمار از دوزهای دیگری به جز 375 میلی گرم/متر مربع و همچنین دوزهای منفرد تا 500 میلی گرم/متر مربع در مطالعات فاز I استفاده کرده بودند.

محققین عوارض جانبی را که در جدول زیر فهرست شده است مربوط به درمان یا در ارتباط نامشخص با ماب ترا در نظر می گیرند. مدت زمان پیگیری علائم تا 12 ماه بعد از درمان ادامه داشت.

عوارض جانبی وابسته به انفوزیون مثل تب، لرز، تهوع، کهیر، اسپاسم برونش ها و تنگی نفس در اکثر بیماران تحت درمان بخصوص در طی اولین انفوزیون رخ داد.

جدول 1: خلاصه عوارض جانبی که در  $\geq 5\%$  از 356 بیمار تحت درمان با ماب ترا بصورت تک درمانی در مطالعات بالینی رخ داده است.

اعضاء	تمام درجات	درجه 3 و 4
<b>خون، سیستم لنفاوی</b>		
لکوپنی	12/4%	2/8%
نوتروپنی	11/2%	4/2%
ترومبوسیتوپنی	9/6%	1/7%
آنمی	زیاد	1/1%
اختلالات انعقادی، لنفلهنوپاتی	گاهی اوقات	-
<b>متابولیسزم، اختلالات تغذیه ای</b>		
آنژیوادم	10/7%	0/3%
افزایش قند خون	5/3%	0/3%

-	زیاد	ادم محیطی/ صورت، افزایش LDH، هیپوکلسمی، کاهش وزن
<b>اختلالات روانی</b>		
-	زیاد	اضطراب، بی قراری، بی خوابی
-	گاهی اوقات	عصبانیت، افسردگی
<b>سیستم عصبی</b>		
-	7/3%	سرگیجه
-	زیاد	پارستزی، هیپوستزی، گشاد شدن عروق
-	گاهی اوقات	اختلال در حس چشایی (Dysgeusia)
<b>اختلالات مربوط به چشم / بینایی</b>		
-	زیاد	اختلالات در ریزش اشک، ورم ملتحمه چشم
<b>گوش و ارگانهای تعادلی</b>		
-	زیاد	درد گوش، وزوز گوش (Tinnitus)
<b>سیستم قلبی عروقی</b>		
0/8%	9/8%	کم فشار خونی
0/3%	زیاد	پر فشار خونی
0/6%	زیاد	آریتمی
-	زیاد	افزایش ضربان قلب، افت فشار خون وضعیتی
-	گاهی اوقات	کاهش ضربان قلب
<b>اختلالات تنفسی، قفسه سینه ای و/یا جناغی</b>		
1/4%	7/9%	اسپاسم برونش
0/3%	7/3%	رینیت
-	7/6%	تحريك گلو
0/3%	5/1%	افزایش سرفه
0/8%	زیاد	تنگی نفس
-	زیاد	درد قفسه سینه، بیماری مجاری تنفسی
-	گاهی اوقات	آسم، bronchiolitis obliterans، هیپوکسی
<b>دستگاه گوارش</b>		
0/3%	17/1%	تهوع
0/6%	7/0%	درد شکم
0/3%	6/7%	استفراغ
0/3%	زیاد	اختلال در بلع

-	زیاد	اسهال، سوء هاضمه، بی اشتها، استوماتیت، یبوست
-	گاهی اوقات	بزرگ شدن شکم
<b>پوست و بافت زیر جلدی</b>		
%0/3	%12/4	خارش
%0/3	%11/2	بثورات جلدی
%0/8	%7/3	کهیر
-	زیاد	عرق شبانه، تعریق
<b>عضلات اسکلتی، بافت پیوندی، استخوانها</b>		
%0/3	%8/1	درد عضلانی
%0/6	%5/9	درد مفصل
%0/3	زیاد	دردهای دیگر
-	زیاد	هیپرتونیا
<b>سایر واکنشها</b>		
%0/6	%48/3	تب
%2/2	%31/7	لرز
%0/3	%18/0	ضعف
%0/6	%12/6	سردرد
%0/3	زیاد	درد پشت
-	زیاد	درد گردن، درد تومور
-	زیاد	سایر دردهای عمومی
-	گاهی اوقات	درد محل تزریق
-	گاهی اوقات	برافروختگی صورت، بی حالی، احساس سرما

عوارض جانبی مربوط به انفوزیون (به قسمت هشدارها و موارد احتیاط مراجعه کنید): علائم و نشانه های مربوط به انفوزیون شامل تب و لرز/سفتی در اکثر بیماران در طی اولین انفوزیون ماب ترا مشاهده شد. سایر واکنش های مربوط به انفوزیون که زیاد مشاهده می شود عبارت بودند از: تهوع، کهیر، خستگی، سردرد، خارش، اسهال، برونش، تنگی نفس، احساس تورم زبان یا گلو (آنژیوادم)، رینییت، استفراغ، افت فشار خون، گرگرفتگی و درد در ناحیه بیماری. این واکنشها معمولاً 30 دقیقه تا 2 ساعت بعد از شروع انفوزیون رخ دادند و پس از آهسته کردن یا قطع انفوزیون دارو و بکارگیری درمان حمایتی (تزریق داخل وریدی محلول NaCl فیزیولوژیک، دیفن هیدرامین و پاراستامول) از بین می رفتند. بروز واکنشهای مربوط به انفوزیون از 77% (درجه 3 و 4: 7%) در

اولین انفوزیون به حدود 30% (درجه 3 و 4: 2%) در چهارمین انفوزیون و به 14% (درجه 3 و 4: 0%) در هشتمین انفوزیون کاهش می یابد.

عفونت ها: ماب ترا سبب تخلیه سلولهای B در 70 تا 80 درصد بیماران شده است، اما تنها در تعداد کمی از بیماران ایمونوگلوبولین های سرم را کاهش داده است. عفونت ها بدون توجه به علل آن، در 30/3% از 356 بیمار مورد مطالعه دیده شدند: در 18/8% از بیماران عفونت ها از نوع باکتریایی، در 10/4% از نوع ویروسی و در 1/4% از نوع قارچی بودند. در 5/9% از بیماران عفونت ها علل نامشخص داشتند. عفونتهای شدید (درجه 3 و 4) از جمله سپسیس در 3/9% از بیماران رخ داد که در 1/4% در طی دوره درمان و در 2/5% در طی پیگیری دیده شده بود. این نتایج از مطالعاتی بدست آمد که طراحی آنها هرگونه نتیجه گیری در مورد رابطه علیتی با درمان ماب ترا، لنفوم غیر هاجکین یا درمان های قبلی را غیر ممکن می سازد.

عوارض هماتولوژیک: ترومبوسیتوپنی شدید (درجه 3 و 4) در 1/7% بیماران مشاهده شد، نوتروپنی شدید در 4/2% و آنمی شدید در 1/1% از بیماران گزارش شد. مواردی از پان سیتوپنی (نادر)، آنمی آپلاستیک گذرا (شامل گلبول های قرمز تنها، یک مورد) و آنمی همولیتیک (2 مورد) در پی درمان با ماب ترا (ریتوکسان) گزارش شد.

عوارض قلبی عروقی: عوارض قلبی عروقی در 18/8% از بیماران در طی دوره درمان مشاهده شدند. کم فشاری خون و پر فشاری خون بیشترین عوارض گزارش شده بودند. در دو بیمار (0/6%) آریتمی های شدید (درجه 3 یا 4) (شامل تاکیکاردی بطنی و فوق بطنی) در طی انفوزیون ماب ترا دیده شد و یک بیمار دارای سابقه انفارکتوس میوکارد دچار آنژین شد که 4 روز بعد به انفارکتوس میوکارد پیشرفت نمود.

جمعیت های خاص: بیماران سالمند ( $\leq 65$  سال): میزان بروز عوارض جانبی و عوارض جانبی شدید (درجه 3 یا 4) در بیماران سالمند (N:94) و جوانتر ها (N:237) مشابه بود (88/3% در مقابل 92% برای کلیه عوارض جانبی و 16% در مقابل 18/1% برای عوارض جانبی شدید [درجه 3 یا 4]).

تومور حجیم: میزان بروز عوارض جانبی شدید (درجه 3 یا 4) در بیمارانی که تومور حجیم داشتند (39 نفر) نسبت به افرادی که تومور حجیم نداشتند (195 نفر؛ 25/6% در مقابل 15/4%) بیشتر بود، میزان بروز هر کدام از عوارض جانبی در دو گروه فوق مشابه بود (به ترتیب 92/3% در مقابل 89/2%).

## درمان مجدد

هیچگونه افزایشی در میزان بروز عوارض جانبی - حتی عوارض درجه 3 یا 4- در درمان مجدد دیده نشد. (برای هر عارضه جانبی: 95% در مقابل 89/7%؛ عوارض جانبی شدید: 13/3% در مقابل 14/8%)

## ماب ترا توام با شیمی درمانی CVP

داده های زیر از مطالعه بر روی 321 بیمار در یک مطالعه بالینی فاز III رندوم بدست آمده است که درمان توام ماب ترا و CVP (R-CVP ; N=162) را با CVP به تنهایی (N=159) مورد مقایسه قرار داده است.

تفاوتهای بین گروه های درمانی از نظر نوع و میزان بروز عوارض جانبی عمدتاً توسط اثرات جانبی معمول در تک درمانی با ماب ترا توجیه شده اند.

عوارض جانبی بالینی درجه 3 و 4 زیر به میزان  $\geq 2\%$  در بیماران تحت درمان با R-CVP نسبت به بیمارانی که CVP مصرف می کردند بیشتر مشاهده شدند و بنابراین ممکن است به درمان R-CVP مربوط باشد. عوارض جانبی براساس 4 مقیاس معیارهای سمیت معمول (CTC) موسسه ملی سرطان (NCI) درجه بندی شدند:

- خستگی: (R-CVP) 3/7%، (CVP) 1/3%

- نوتروپنی: (R-CVP) 3/1%، (CVP) 0/6%

واکنش های مربوط به انفوزیون: علائم و نشانه های واکنش های مربوط به انفوزیون شدید یا تهدید کننده حیات (NCI CTC درجات 3 و 4) که بصورت عارضی که در طول انفوزیون ماب ترا یا یک روز بعد از آن شروع می شوند تعریف می شوند در 9% تمام بیماران تحت درمان با R-CVP مشاهده شد. این نتایج منطبق با علائم و نشانه هایی است که در تک درمانی با ماب ترا مشاهده شد (به قسمت اثرات ناخواسته، تک درمانی رجوع کنید) و شامل سفتی، خستگی، تنگی نفس، سوءهاضمه، تهوع، بثورات جلدی (غیرمشخص) و گرگرفتگی هستند.

عفونت ها: تعداد کل بیماران مبتلا به عفونت در طی درمان و تا 28 روز بعد از پایان درمان در مطالعه در گروه های درمانی مشابه بود (R-CVP: 33%، CVP: 32%). بیشترین عفونتها مربوط به عفونت های قسمت های فوقانی مجاری تنفسی بود (التهاب نازوفارنکس در بیشتر موارد) که در 12/3% از بیماران تحت درمان با R-CVP و در 16/4% از بیماران تحت درمان با CVP گزارش شد. عفونت های شدید در 4/3% بیماران تحت درمان با R-CVP و 4/4% بیماران تحت درمان با CVP گزارش شده بود. در طی این مطالعه، هیچ گونه عفونت تهدید کننده زندگی مشاهده نگردید.

غیر طبیعی شدن آزمایشهای هماتولوژیک: 24% از بیماران تحت درمان با R-CVP و 14% از بیماران تحت درمان با CVP در طی درمان دچار نوتروپنی درجه 3 یا 4 شدند. تعداد بیماران مبتلا به نوتروپنی درجه 4 در همه گروههای درمانی مشابه بود. این مقادیر آزمایشگاهی بعنوان عوارض جانبی گزارش شدند و انجام فوری اقدامات پزشکی را در 3/1% بیماران تحت درمان با R-CVP و 0/6% از بیماران تحت درمان با CVP الزامی ساختند. برای همه تغییرات آزمایشگاهی دیگر نیازی به درمان نبود و این مقادیر بدون هیچگونه اقدامی به حالت طبیعی برگشتند. بعلاوه بروز موارد بیشتر نوتروپنی در گروه R-CVP منجر به افزایش موارد بروز عفونت نگردید.

هیچ تفاوت مرتبیتی در زمینه آمی درجه 3 و 4 (R-CVP: 0/6%؛ CVP: 1/9%) یا نئومبوسیتونی (R-CVP: 1/2%؛ CVP: هیچ مورد) بین دو گروه درمانی دیده نشد. عوارض جانبی قلبی: بروز کلی اختلالات قلبی در جمعیت تحت مطالعات ایمنی کم بود (R-CVP: 4%؛ CVP: 5%) و هیچ اختلاف مرتبیتی بین گروه های درمانی مشاهده نشد.

#### درمان نگهدارنده

اطلاعات زیر از یک مطالعه بالینی فاز III در بیماران مبتلا به لنفوم غیرهاجکین فولیکولار مقاوم به درمان یا عودکننده به دست آمده است. در یک فاز اولیه، بیماران بصورت رندوم به گروههای تحت درمان اولیه با CHOP (سیکلوفسامید، دوکسوروبیسین، وین کریستین و پردنیزون) یا ماب ترا به علاوه CHOP (R-CHOP) تقسیم شدند. در فاز دوم، افرادی که به درمان اولیه با CHOP یا R-CHOP پاسخ داده بودند به صورت رندوم تحت درمان نگهدارنده با ماب ترا یا تحت پیگیری قرار گرفتند. درمان نگهدارنده با ماب ترا شامل یک بار انفوزیون ماب ترا با دوز 375 میلی گرم به ازاء هر متر مربع مساحت سطح بدن هر سه ماه یکبار برای حداکثر 2 سال یا تا زمان پیشروی بیماری است.

در فاز اولیه مطالعه، آنالیز ایمنی دارو در دو رژیم درمانی اولیه روی مجموعاً 462 بیمار (R-CHOP: N=234؛ CHOP: N=228) انجام گرفت.

جدول 2 فاز اولیه: خلاصه عوارض جانبی درجه 3 و 4 برطبق معیارهای سمیت معمول مؤسسه ملی سرطان کانادا (NCIC-CTC) که در 2% $\geq$  از 462 بیمار در دو گروه (CHOP و R-CHOP) گزارش شده است.

میزان بروز، N (%)		دسته اعضاء
R-CHOP	CHOP	کلیه عوارض جانبی
185 (79)	152 (67)	
		عفونتها و آلودگی ها
15(6)	18(8)	عفونت نوتروپنیک
3(1)	5(2)	سپسیس

3(1)	4(2)	عفونت دستگاه ادراری
<b>خون، سیستم لنفاوی</b>		
129(55)	108(47)	نوتروپنی *
111(47)	106(46)	لکوپنی
17(7)	18(8)	ترومبوسیتوپنی
14(6)	8(4)	نوتروپنی همراه با تب *
9(4)	12(5)	هماتو توکسیسیته
6(3)	5(2)	آنمی
<b>سیستم ایمنی</b>		
10(4)	-	افزایش حساسیت *
<b>متابولیسم-اختلالات تغذیه ای</b>		
4(2)	5(2)	افزایش قند خون
<b>سیستم عصبی</b>		
7(3)	4(2)	اختلالات حسی
<b>سیستم قلبی عروقی</b>		
2(<1)	6(3)	اختلال قلبی *
<b>اختلالات تنفسی-قفسه سینه ای و یا استرنال</b>		
3(1)	6(3)	تنگی نفس
<b>دستگاه گوارشی</b>		
13(6)	9(4)	تهوع *
7(3)	8(4)	استفراغ
4(2)	6(3)	درد شکمی
6(3)	5(2)	اسهال
7(3)	1(<1)	یبوست *
4(2)	1(<1)	استوماتیت *
<b>پوست و بافت زیر جلدی</b>		
30(13)	15(7)	ریزش مو *
4(2)	2(<1)	تغییرات پوستی *
<b>عضلات اسکلتی، بافت همبند، استخوان</b>		
4(2)	1(<1)	درد پشت *
<b>اختلالات عمومی و واکنش های محل تزریق</b>		

5(2)	10(4)	آستنی
7(3)	6(3)	تب

\* عوارض جانبی که در گروه R-CHOP بیشتر از گروه تحت پیگیری بروز کرده اند (اختلاف  $\geq 2\%$ ) و بنابراین احتمالاً مربوط به ماب ترا هستند.

در فاز نگهدارنده مطالعه، آنالیز مربوط به ایمنی دارو در رویهم رفته 332 بیمار (N=166 در هر گروه) انجام شد. ماب ترا با دوز 375 میلی گرم به ازاء هر متر مربع مساحت سطح بدن هر سه ماه یکبار تا زمان پیشروی بیماری یا حداکثر تا 2 سال تجویز شد.

جدول 3 فاز نگهدارنده: خلاصه عوارض جانبی درجه 3 و 4 NCIC-CTC که در  $\geq 2\%$  از 332 بیمار در دو گروه (پیگیری یا درمان نگهدارنده با ماب ترا) گزارش شده است.

میزان بروز، N (%)		دسته اعضاء
ماب ترا	پیگیری	
61(37)	38(23)	کلیه عوارض جانبی
		عفونتها و آلودگی ها
3(2)	1(<1)	ذات الریه *
3(2)	-	عفونت مجاری تنفسی *
		خون، سیستم لنفاوی
17(10)	7(4)	نوتروپنی *
8(5)	4(2)	لکوپنی *
2(1)	3(2)	هموتوکسیسیته
		سیستم عصبی
3(2)	2(1)	اختلالات حسی
		سیستم قلبی عروقی
6(4)	4(2)	اختلال قلبی *
		سیستم عروقی
3(2)	2(1)	افزایش فشار خون
		پوست و بافت زیرجلدی
3(2)	-	ریزش مو *
اختلالات عمومی و واکنش های محل تزریق		

\* عوارض جانبی که در گروه درمان نگهدارنده با ماب ترا به میزان بیشتری ( $\geq 2\%$  اختلاف) از گروه پیگیری بروز کرده اند و بنابراین احتمالاً مربوط به ماب ترا هستند.

واکنش های مربوط به انفوزیون: در طی درمان نگهدارنده، علائم و نشانه های غیر جدی گزارش شدند که حاکی از واکنش های مربوط به انفوزیون بودند. در 41% بیماران، این علائم به صورت اختلالات عمومی مشاهده شدند (بیشتر به صورت آستنی، تب، علائم شبه آنفولانزا، درد) درحالیکه در 7% بیماران به عنوان اختلالات دستگاہ ایمنی در نظر گرفته شدند (افزایش حساسیت). واکنش های مربوط به انفوزیون شدید (که به عنوان عوارض جانبی شدیدی که در طی درمان یا یک روز پس از انفوزیون ریتوکسی ماب شروع می شوند تعریف می شوند) در 1% < بیماران تحت درمان نگهدارنده با ماب ترا/ریتوکسی ماب رخ داد.

عفونت ها: نسبت بیماران مبتلا به عفونتهای درجه 1 تا 4 در گروه تحت پیگیری 25% و در گروه تحت درمان با ماب ترا 45% بود؛ عفونتهای درجه 3 یا 4 در به ترتیب 3% و 11% بیماران مشاهده شد. عفونتهای درجه 3 و 4 گزارش شده در 1%  $\geq$  بیماران در گروه تحت درمان با ماب ترا شامل ذات الریه (2%)، عفونتهای راههای هوایی (2%)، عفونتهای همراه با تب (1%) و هرپس زوستر (1%) بود. در قسمت بزرگی از عفونتها (در همه درجات)، عامل پاتوژن شناسایی یا جداسازی نشد. اگرچه در قسمتهایی که عامل پاتوژن شناسایی شد، عفونت ها بیشتر باکتریایی (گروه تحت پیگیری: 2%؛ گروه تحت درمان با ماب ترا: 10%)، ویروسی (گروه تحت پیگیری: 7%؛ گروه تحت درمان با ماب ترا: 11%) یا قارچی (گروه تحت پیگیری: 2%؛ گروه تحت درمان با ماب ترا: 4%) بود. در طی مرحله نگهدارنده 2 ساله، هیچ گونه عارضه جانبی عفونی تجمعی گزارش نشد.

عوارض هماتولوژیکی: لکوپنی در همه درجات در 21% بیماران گروه تحت پیگیری در مقایسه با 29% افراد گروه تحت درمان با ماب ترا رخ داد. نوتروپنی در 12% بیماران گروه تحت پیگیری و 23% افراد گروه تحت درمان با ماب ترا گزارش شد. نوتروپنی درجه 3 و 4 (گروه پیگیری: 4%؛ گروه ماب ترا: 10%) و لکوپنی (گروه پیگیری: 2%؛ گروه ماب ترا: 5%) با ماب ترا بیشتر از گروه تحت پیگیری مشاهده شدند. میزان موارد بروز ترومبوسیتوپنی درجه 3 و 4 (گروه پیگیری: 1%؛ گروه ماب ترا: 1% <) کم بود.

اختلالات قلبی: میزان بروز اختلالات قلبی درجه 3 و 4 در دو گروه مشابه بودند (گروه پیگیری: 4%؛ گروه ماب ترا: 5%). اختلالات قلبی که در زیر به آنها اشاره شده است به عنوان عوارض جانبی جدی در 1% < بیماران در گروه پیگیری و 3% افرادی که ماب ترا گرفته بودند طبقه بندی شد: فیبریلاسیون دهلیزی (1%)، انفارکتوس میوکارد (1%)، نارسایی سمت چپ قلب (1% <)، ایسکمی میوکارد (1% <).

سطوح IgG: پس از درمان اولیه، میانه سطوح IgG در هر دو گروه پیگیری و گروه تحت درمان با ماب ترا زیر حد پایینی محدوده طبیعی ( $<7\text{g/l}$ ) بود. در گروه پیگیری، سپس میانه سطوح IgG به مقادیر بالاتر از حد پایینی محدوده طبیعی رسید در حالیکه در گروه تحت درمان با ماب ترا به صورت تغییر نیافته باقی ماند. نسبت بیماران دارای سطوح IgG کمتر از حد پایینی محدوده طبیعی در طی 2 سال درمان در گروه تحت درمان با ماب ترا تقریباً 60% بود در حالیکه در گروه تحت پیگیری کاهش پیدا کرد (36% بعد از دو سال).

### ماب ترا در ترکیب با شیمی درمانی CHOP

در جدول زیر همه عوارض جانبی بالینی درجه 3 و 4 (شامل عفونتهای درجه 2) که در  $\geq 2\%$  بیماران هر دو گروه درمانی (CHOP یا ماب ترا بعلاوه CHOP [R-CHOP])، در کل جمعیت آنالیز ایمنی (N=398) یک مطالعه فاز III رندوم مشاهده شده است آورده شده است. علامت ستاره نشان دهنده عوارضی است که به میزان بیشتری ( $\geq 2\%$  تفاوت) در گروه R-CHOP نسبت به گروه CHOP دیده شده اند و بنابراین احتمالاً مربوط به R-CHOP هستند.

جدول 4: خلاصه عوارض جانبی درجه 3 و 4 (شامل عفونتهای درجه 2) که در  $\leq 2\%$  از 398 بیمار مورد مطالعه در هر دو گروه درمانی (CHOP و R-CHOP) دیده شده است.

میزان موارد بروز		
R-CHOP	CHOP	
N=202	N=196	
N(%)	N(%)	
164 (81/2)	148 (75/5)	همه عوارض جانبی درجه 3 یا 4 (شامل عفونتهای درجه 2)
24(11.9)	16(8.2)	عفونت ها و آلودگی ها
20(9.9)	18(9.2)	برونشیت*
11(5.4)	15(7.7)	عفونت های دستگاه ادراری
4(2.0)	7(3.6)	پنومونی
8(4.0)	3(1.5)	سپسیس
4(2.0)	7(3.6)	هرپس زوستر*
4(2.0)	5(2.6)	شوک سپتیک
5(2.5)	3(1.5)	عفونت های ناشی از پیوند
5(2.5)	4(2)	سپتی سمی استافیلوکوکی
		عفونت مضاعف ریوی

5(2.5)	1(0.5)	برونشیت حاد*
2(1.0)	4(2.0)	عفونت ریوی
5(2.5)	-	سینوزیت*
<b>خون، سیستم لنفاوی</b>		
46(22.8)	47(24)	نوتروپنی همراه با تب #
11(5.4)	10(5.1)	نوتروپنی
9(4.5)	10(5.1)	آنمی
<b>بیماری اندوکراین</b>		
2(1.0)	4(2.0)	کنترل ناکافی دیابت
<b>متابولیسم، اختلالات تغذیه ای</b>		
4(2.0)	5(2.6)	بی اشتهاپی
<b>بیماری های روانی</b>		
-	5(2.6)	منگی
<b>سیستم عصبی</b>		
5(2.5)	2(1.0)	پارستزی
<b>تحقیقات</b>		
4(2.0)	4(2.0)	Ejection fraction غیر عادی
1(0.5)	4(2.0)	کشت مثبت خون
<b>سیستم قلبی عروقی</b>		
9(4.5)	11(5.6)	نارسایی قلبی
5(2.5)	1(0.5)	فیبریلاسیون دهلیزی*
4(2.0)	2(1.0)	ادم ریوی
<b>اختلالات عروقی</b>		
6(3.0)	6(3.1)	ترومبوز وریدی عمیق دستها و پاها
5(2.5)	3(1.5)	کاهش فشار خون
5(2.5)	1(0.5)	افزایش فشار خون*
4(2.0)	1(0.5)	ترومبوز وریدی
<b>اختلالات تنفسی، قفسه سینه ای و یا جناغی</b>		
18(8.9)	7(3.6)	تنگی نفس*
8(4.0)	7(3.6)	سرفه
2(1.0)	5(2.6)	رینیت

1(0.5)	4(2.0)	ترشح شدید مخاطی از بینی
<b>دستگاه گوارشی</b>		
8(4.5)	13(6.6)	استفراغ
13(6.4)	9(4.6)	درد شکمی *
6(3.0)	8(4.1)	یبوست
4(2.0)	9(4.6)	تهوع
5(2.5)	5(2.6)	اسهال
<b>عضلات اسکلتی، بافت همبند، استخوان</b>		
5(2.5)	2(1.0)	درد پشت
<b>اختلالات عمومی و اختلالات محل انفوزیون</b>		
26(12.9)	34(17.3)	تب
9(4.5)	14(7.1)	ضعف و بی حالی شدید
10(5.0)	10(5.1)	وخامت سلامت فیزیکی عمومی
8(4.0)	5(2.6)	التهاب مخاطی
7(3.5)	2(1.0)	لرز *
4(2.0)	4(2.0)	درد قفسه سینه
4(2.0)	3(1.5)	بیماری شبه آنفولانزا
3(1.5)	4(2.0)	از حال رفتن
2(1.0)	4(2.0)	ناخوشی
2(1.0)	4(2.0)	نارسایی چندین عضو
4(2.0)	1(0.5)	آستنی
4(2.0)	1(0.5)	ادم اندامهای پایینی

\* عوارض جانبی که به میزان بیشتری (2% $\geq$  تفاوت) در گروه R-CHOP نسبت به CHOP بروز کرده اند.

# نوتروپنی همراه با تب به صورتی که توسط محققین گزارش شده است: تب و نوتروپنی همراه با یا بدون عفونت مستند

به قسمت پایین مراجعه کنید: عفونت ها

واکنشهای مربوط به انفوزیون: واکنشهای درجه 3 و 4 مربوط به انفوزیون (واکنشهایی که در طی انفوزیون ماب ترا یا یک روز بعد از آن آغاز می شوند) در حدود 9% بیماران در طی اولین دوره درمانی با R-CHOP رخ دادند. شیوع واکنشهای مربوط به انفوزیون در تمامی درجات شدت، در هشتمین دوره درمان با R-CHOP به کمتر از یک درصد کاهش یافت. علائم و نشانه ها مشابه

علائمی بود که در تک درمانی مشاهده شد ( به قسمت هشدارها و موارد احتیاط و اثرات ناخواسته/ تک درمانی رجوع کنید) و شامل تب، لرز، افت فشار خون، افزایش فشارخون، افزایش ضربان قلب، تنگی نفس، اسپاسم برونش، تهوع، استفراغ، درد و علائم سندرم لیز تومور می گردید. واکنشهای دیگری که در چند مورد جداگانه در طی درمان با R-CHOP گزارش شد عبارت بودند از انفارکتوس میوکارد، فیبریلاسیون دهلیزی و ادم ریوی.

عفونت ها: نسبت بیماران مبتلا به عفونت های درجه 2 تا 4 و یا نوتروپنی همراه با تب در بیماران گروه R-CHOP، 55/4% و در گروه CHOP 51/5% بود. نوتروپنی همراه با تب (یا به عبارت دیگر عدم وجود گزارشی از عفونتهای همزمان) فقط در طی دوره درمانی و در 20/3% از گروه R-CHOP و 15/3% از گروه CHOP گزارش شد. بروز کلی عفونتهای درجه 2 تا 4، 45/5% در گروه R-CHOP و 42/3% در گروه CHOP بود و هیچ تفاوتی میان میزان بروز عفونتهای سیستمیک باکتریایی و قارچی وجود نداشت. عفونتهای قارچی درجه 2 تا 4 در گروه R-CHOP بیشتر بود (4/5% در مقابل 2/6% در گروه CHOP)؛ این تفاوت ناشی از شیوع بیشتر عفونتهای موضعی کاندیدیایی در طی دوره درمانی بود. میزان بروز عفونت هرپس زوستر، از جمله نوع چشمی آن در گروه R-CHOP بیشتر از گروه CHOP بود (4/5% در مقابل 1%)، بطوریکه 7 مورد از کل 9 بیمار در گروه R-CHOP در طی دوره درمانی به این بیماری مبتلا شدند.

هماتولوژی: بعد از هر دوره درمانی، لکوپنی (88% در مقابل 79%) و نوتروپنی (97% در مقابل 88%) در گروه R-CHOP بیشتر از گروه CHOP رخ داد. هیچ مدرکی وجود نداشت که نشان دهد نوتروپنی در گروه R-CHOP طولانی تر است. هیچ تفاوتی بین دو گروه درمانی در مورد بروز آنمی درجه 3 و 4 (19% در گروه CHOP در مقابل 14% در گروه R-CHOP) یا ترومبوسیتوپنی (16% در گروه CHOP در مقابل 15% در گروه R-CHOP) دیده نشد. زمان لازم برای بهبودی کلیه مشکلات خونی در هر دو گروه درمانی مشابه بود.

عوارض قلبی: میزان بروز آریتمی های قلبی درجه 3 و 4 و بطور عمده انواع فوق بطنی مثل تاکیکاردی و فلوتر و فیبریلاسیون دهلیزی در گروه R-CHOP (14 بیمار، 6/9%) از گروه CHOP (3 بیمار، 1/5%) بیشتر بود. تمام این آریتمی ها یا به صورت توأم با انفوزیون ماب ترا رخ می دادند یا با عوامل زمینه سازی نظیر تب، عفونت، انفارکتوس میوکارد حاد یا وجود بیماریهای تنفسی و قلبی عروقی قلبی همراه بودند. هیچ تفاوتی بین گروه R-CHOP و CHOP از نظر میزان بروز سایر عوارض قلبی درجه 3 و 4 از جمله نارسایی قلبی، بیماری میوکاردیال و بیماریهای واضح عروق کرونر مشاهده نشد.

عوارض عصبی: در طی دوره درمان، 4 بیمار از گروه R-CHOP (2%) که همگی ریسک فاکتورهای قلبی عروقی داشتند، در طی اولین دوره درمان به اختلالات ترومبوآمبولی عروق مغزی دچار شدند. هیچ تفاوتی بین گروههای درمانی از نظر میزان بروز عوارض ترومبوآمبولی وجود

نداشت. در مقابل، 3 بیمار در گروه CHOP (1/5%) به عوارض عروق مغزی دچار شدند که همه آنها در طی دوره پیگیری رخ داد.

### آرتريت روماتويد

اثر بخشی بالینی ماب ترا بصورت توأم با متوتروکسات در بیماران مبتلا به آرتريت روماتويد در سه مطالعه کنترل شده دوسويه کور (یک مطالعه فاز III و دو مطالعه فاز II) بررسی شد. بیش از 1000 بیمار حداقل یک دوره درمانی را گرفتند و در دوره های 6 ماه تا بیشتر از سه سال تحت پیگیری قرار گرفتند. در طی دوره پیگیری تقریباً 600 بیمار دو دوره درمانی و حدود 200 بیمار سه دوره درمانی گرفتند.

بیماران دو دوز 1000 میلی گرمی ماب ترا با فاصله دو هفته و همچنین متوتروکسات (10-25mg در هفته) گرفتند. در جدول 5 عوارض جانبی که در حداقل 1% بیماران و یا با شیوع بیشتری در بیماران در مطالعه فاز III که حداقل یک انفوزیون ماب ترا را به جای پلاسبو گرفته بودند و همچنین در جمعیت کل مطالعات فاز II انجام شده مشاهده شده بود آمده است.

شایعترین عوارض جانبی نسبت داده شده به تجویز ماب ترا 2×1000 mg در مطالعات فاز II و III، واکنش های حاد مربوط به انفوزیون بودند. این عوارض در 15% بیماران بعد از اولین انفوزیون ریتوکسی ماب و در 5% بیماران گروه پلاسبو رخ دادند. واکنش های انفوزیون پس از دومین انفوزیون به 2% در هر دو گروه ریتوکسی ماب و پلاسبو کاهش پیدا کردند.

جدول 5: عوارض جانبی که در 1% ≥ بیماران و یا با شیوع بیشتر در افراد تحت درمان با ریتوکسی ماب در مطالعات بالینی فاز II و III مشاهده شده است.

جمعیت تحت مطالعه فاز III		کل جمعیت تحت مطالعه فاز II		واکنش های حاد مربوط به انفوزیون*
ریتوکسی ماب+MTX	MTX+پلاسبو	ریتوکسی ماب+MTX	MTX+پلاسبو	
N=308	N=209	N=232	N=189	
n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	
21(7%)	11(5%)	22(9%)	10(5%)	افزایش فشار خون
22(7%)	5(2%)	19(8%)	14(7%)	تهوع
11(4%)	8(4%)	11(5%)	6(3%)	راش پوستی
15(5%)	7(3%)	12(5%)	1(<1%)	تب
12(4%)	4(2%)	14(6%)	1(<1%)	خارش

10(%3)	3(%1)	2(<%1)	0	کپیر
8(%3)	4(%2)	6(%3)	2(%1)	رینیت
6(%2)	0	5(%2)	0	ناراحتی گلو
6(%2)	0	2(<%1)	4(%2)	گرگرفتگی
5(%2)	1(<%1)	10(%4)	11(%6)	کاهش فشار خون
3(<%1)	6(%3)	13(%6)	3(%2)	لرز
<b>عقونیت ها و آلودگی ها</b>				
127(%41)	78(%37)	85(%37)	56(%30)	همه عقونتها
14(%5)	17(%8)	11(%5)	4(%2)	عقونتهای دستگاه ادراری
63(%20)	32(%15)	42(%18)	29(%15)	عقونت راههای هوایی فوقانی
18(%6)	15(%7)	13(%6)	6(%3)	عقونت راههای هوایی تحتانی/ پنومونی
<b>علائم عمومی</b>				
6(%2)	1(<%1)	3(%1)	0	آستنی
<b>دستگاه گوارشی</b>				
7(%2)	0	9(%4)	3(%2)	سوء هاضمه
4(%1)	1(<%1)	7(%3)	3(%2)	درد اپی گاستر
<b>متابولیسم، اختلالات تغذیه ای</b>				
6(%2)	0	3(%1)	1(<%1)	افزایش کلسترول خون
<b>عضلات اسکلتی، بافت همبند، استخوان</b>				
18(%7)	8(%4)	17(%7)	6(%3)	درد مفاصل/ درد لوکوموتور
7(%2)	2(%1)	1(<%1)	0	گرفتگی عضلات
1(<%1)	0	3(%1)	0	استئو آرتریت
<b>سیستم عصبی</b>				
8(%3)	1(<%1)	4(%2)	2(%1)	پارستزی
5(%2)	2(%1)	4(%2)	0	میگرن

\* واکنش هایی که تا 24 ساعت بعد از انفوزیون رخ می دهند

علاوه بر عوارض جانبی که در بالا آمده اند گزارش های نادری در جمعیت تحت درمان با ریتوکسی ماب از علائم و نشانه هایی وجود دارد که به عنوان واکنش های احتمالی درمان طبقه بندی می شوند:

علائم عمومی: ادم عمومی

اختلالات راههای هوایی: اسپاسم برونش، صدای خس خس هنگام تنفس، ادم حنجره  
اختلالات پوست و بافتهای زیر جلدی: ادم آنژیونوروتیک، خارش عمومی  
اختلالات سیستم ایمنی: آنافیلاکسی، واکنش آنافیلاکتوئید

چندین دوره درمانی

پروفایل عوارض جانبی بعد از چندین دوره درمانی مشابه اولین دوره درمانی است. شیوع واکنش های حاد مربوط به انفوزیون پس از چندین دوره درمانی عموماً کمتر از اولین انفوزیون ماب ترا بود. تنها اطلاعات محدودی در زمینه اثر طولانی مدت دوره های درمانی مکرر و تخلیه احتمالی سلول های B در طی چند سال وجود دارد.

واکنش های حاد مربوط به انفوزیون

علائم ناشی از یک واکنش حاد مربوط به انفوزیون (خارش، تب، کهیر/ راش، لرز، تب، عطسه، ادم آنژیونوروتیک، ناراحتی گلو، سرفه و اسپاسم برونش- با یا بدون افزایش یا کاهش فشار خون همزمان) در 79 نفر از 540 بیمار (15%) پس از دریافت اولین دوز ماب ترا مشاهده شد. در یک مطالعه روی اثر درمان با گلوکوکورتیکوئیدها، این واکنش ها در 5 نفر از 149 بیمار (3%) پس از اولین انفوزیون پلاسیبو و در 42 نفر از 192 بیمار (22%) پس از اولین انفوزیون ریتوکسی ماب 1000 mg مشاهده شدند. پیش درمانی با یک گلوکوکورتیکوئید وریدی، میزان شیوع و شدت این واکنش ها را کاهش داد. از 65 بیمار تحت درمان با ریتوکسی ماب 1000 mg بدون هیچ گونه پیش درمانی با گلوکوکورتیکوئید، 18 نفر (28%) در مقایسه با 24 نفر از 127 بیماری (19%) که پیش درمانی با گلوکوکورتیکوئید وریدی گرفته بودند دچار یک واکنش حاد مربوط به انفوزیون شدند.

عفونتها

میزان بروز عفونت در بیماران تحت درمان با ماب ترا تقریباً 0/9% در هر بیمار در سال بود. عفونتهای مجاری هوایی فوقانی و دستگاه ادراری معمول تر از بقیه بودند. میزان بروز عفونتهای بالینی مرتبط که بعضی اوقات کشنده هستند، 0/05% در هر بیمار تحت درمان با ماب ترا در سال بود.

تومورهای بدخیم

میزان بروز تومورهای بدخیم به دنبال تجویز ماب ترا در مطالعات بالینی 1.5/100 در هر بیمار در سال بود که در محدوده قابل انتظار جمعیتی با همین توزیع سن و جنس است.

**تجارب بعد از ورود دارو به بازار**

در قسمت دیگری از ادامه مطالعات ایمنی دارو بعد از ورود آن به بازار، عوارض جانبی جدی زیر مشاهده شده اند:

موارد دیگری از واکنش‌های شدید مربوط به انفوزیون در طی مصرف ریتوکسی ماب بعد از معرفی آن به بازار گزارش شده است (به قسمت هشدارها و موارد احتیاط مراجعه شود).

**عفونت‌ها و آلودگی‌ها:** در بیمارانی که ریتوکسی ماب و شیمی درمانی سیتواستاتیک گرفته اند، فعال سازی مجدد هیپاتیت B از جمله هیپاتیت شدید و ناگهانی در موارد بسیار نادری گزارش شده است (قسمت هشدارها و موارد احتیاط را ببینید).

**سیستم قلبی عروقی:** عوارض قلبی شدید از جمله نارسایی قلبی و انفارکتوس میوکارد بخصوص در بیمارانی که سابقه مشکلات قلبی و یا شیمی درمانی کاردیوتوکسیک داشته‌اند دیده شده است که بیشتر با واکنش‌های مربوط به انفوزیون همراه بوده است. واسکولیت عمدتاً از نوع جلدی همانند واسکولیت لکوسیتوکلستیک خیلی به ندرت گزارش شده است.

**خون و سیستم لنفاوی:** موارد پراکنده ای از پان سیتوپنی گزارش شده است. نوتروپنی: به ندرت شروع نوتروپنی بیش از 4 هفته بعد از آخرین انفوزیون ماب ترا رخ داده است.

مطالعات پس از ورود ریتوکسی ماب به بازار نشان‌دهنده افزایش موقتی سطوح IgM سرم در بیماران مبتلا به ماکروگلوبولینمی Waldenstrom (مورد مصرف تایید نشده) بعد از شروع درمان بوده است که ممکن است با هیپروویسکوزیته و نشانه‌های مربوط به آن همراه باشد. افزایش موقتی IgM معمولاً در مدت 4 ماه حداقل به سطوح پایه باز می‌گشت.

**دستگاه تنفسی:** عوارض ریوی از جمله انقباض شدید برونش‌ها و موارد نادری از مرگ ناشی از نارسایی تنفسی در طی درمان با ماب ترا گزارش شده است. موارد نادری از ارتشاح ریوی مشاهده شده است که ناشی از انفوزیون و پنومونی بینابینی نبوده است.

**پوست و ضامم آن:** واکنش‌های شدید تاولی پوست از جمله موارد کشنده نکرولی اپیدرم ال سمی (toxic epidermal necrolysis) در موارد پراکنده ای گزارش شده است.

**سیستم عصبی:** موارد پراکنده ای از نوروپاتی جمجمه ای همراه یا بدون نوروپاتی محیطی مانند کاهش شدید بینایی، کاهش شنوایی، سایر اختلالات حسی و فلج عصب صورتی در زمانهای مختلف تا چندین ماه بعد از تکمیل درمان با ریتوکسی ماب گزارش شده است. **کل بدن:** واکنش‌های شبیه بیماری سرم به ندرت گزارش شده است.

## مصرف بیش از اندازه دارو

هیچگونه تجربه ای در زمینه مصرف بیش از اندازه دارو در مطالعات بالینی در انسان در دست نیست. دوزهای منفرد بیش از 1000 mg در مطالعات بالینی کنترل شده بررسی نشده است.

## خواص و اثرات

ATC code: L01XC02

### مکانیسم اثر

ریتوکسی ماب یک آنتی بادی مونو کلونال کایمیریک (موش/انسان) است که به طور اختصاصی به آنتی ژن غشایی CD20 موجود بر روی لنفوسیت‌های pre-B و B بالغ متصل می‌شود اما به سلول‌های stem هم‌اتوپوئیک، سلول‌های pro-B، پلاسما سل‌های نرمال یا بافت‌های نرمال دیگر متصل نمی‌شود. این آنتی ژن در بیش از 95% تمام لنفوم‌های غیر هاجکین سلول B ظاهر می‌شود. بعد از اتصال آنتی بادی، CD20 به صورت داخلی در نمی‌آید یا از غشاء سلولی به محیط وارد نمی‌شود. CD20 در پلاسما به صورت آنتی ژن آزاد جریان ندارد و بنابراین برای اتصال به آنتی بادی رقابت نمی‌کند. مطالعاتی که تاکنون انجام شده‌اند هیچ ارتباطی بین میزان بروز CD20 بر روی سلول‌های بدخیم و پاسخ درمانی نشان نداده‌اند.

ریتوکسی ماب به آنتی ژن CD20 بر روی لنفوسیت‌های B متصل می‌شود و سبب واکنش‌های لیز سلول B می‌شود. مکانیسم‌های احتمالی لیز سلول‌ها عبارتند از سیتوتوکسیسیته وابسته به کمپلمان (CDC) همراه با سیتوتوکسیسیته سلولار وابسته به آنتی بادی (ADCC) و القاء آپوپتوزیس.

تعداد سلول‌های B محیطی پس از اولین دوز ماب ترا به کمتر از سطح نرمال رسد. در بیماران تحت درمان برای بدخیمی‌های هماتولوژیک، سلول‌های B در مدت 6 ماه بعد از تکمیل درمان شروع به بازسازی کردند و مقادیر در طی 9 تا 12 ماه بعد از تکمیل درمان به سطح نرمال بازگشتند. کاهش فوری سلول‌های B در جریان خون محیطی پس از تجویز دو انفوزیون ماب ترا به مقدار 1000 میلی گرم به فاصله 14 روز در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید مشاهده شد. تعداد سلول‌های B محیطی از 24 هفته بعد شروع به افزایش می‌کند و علائم بازسازی در بیشتر بیماران در 40 هفته مشاهده می‌شود.

هیچ کدام از 67 بیماری که از نظر HAMA ارزیابی شدند مثبت نبودند. از 356 بیمار مبتلا به لنفوم غیر هاجکین تحت آزمایش HACA، چهار نفر (1/1%) مثبت بودند.

روبیم رفته 96 نفر از 1039 بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید (9/2%) در مطالعات بالینی، پس از درمان با ماب ترا از نظر تست HACA مثبت بودند. میزان بروز HACA در این بیماران با وخیم شدن وضعیت بالینی یا افزایش خطر واکنش به انفوزیون‌های بعدی توأم نبود.

در نهایت مطالعات *in-vitro* نشان داده است که ریتوکسی ماب خطوط لنفومای سلول B انسانی مقاوم به دارو را به اثرات سیتوتوسیک برخی عوامل شیمی درمانی حساس می‌کند.

### کارایی بالینی

تجارب بالینی در لنفوم غیر هاجکین

### لنفوم غیر هاجکین با درجه پایین (خفیف)

تک درمانی: درمان اولیه، 1 دوز در هفته برای 4 هفته

در يك مطالعه بنيادی، 166 بیمار مبتلا به لنفوم غیر هاجکین سلولهای B فولیکولار یا درجه پائین عود کننده یا مقاوم به شیمی درمانی، مقدار 375 م طی گرم/مترمربع ماب ترا را بصورت انفوزیون داخل وریدی یکبار در هفته برای 4 هفته دریافت کردند. میزان پاسخ دهی کلی (ORR) در جمعیت تحت درمان (ITT) 48% (56%-41%: 95% confidence interval [95% CI]) بود که از این مقدار 6% پاسخ دهی کامل (CR) و 42% پاسخ دهی نسبی (PR) به درمان نشان دادند. میان زمان پیش بینی شده قبل از پیشروی بیماری (TTP) در افراد پاسخ دهنده، 13 ماه بود.

در يك آنالیز زی-گره‌هی، می‌زان پاس-خ ده-ی کل-ی (ORR) در بیم-اران با IWF (International Working Formulation) ساب تایپ های بافت شناسی B, C و D نسبت به IWF ساب تایپ A (58% نسبت به 12%)، در بیماران با بیشترین قطر ضایعه کمتر از 5 سانتیمتر نسبت به بیمارانی که قطر ضایعه بیشتر از 7 سانتیمتر داشتند (53% نسبت به 38%) و همچنین در افراد دچار عود مجدد بیماری حساس به شیمی درمانی نسبت به بیماران دچار عود مقاوم به شیمی درمانی (که بصورت طول دوره پاسخ دهی کمتر از 3 ماه تعریف می شود)؛ (50% در برابر 22%) بیشتر بود. میزان پاسخ دهی کلی (ORR) در بیمارانی که قبلاً پیوند اتولوگ مغز استخوان (ABMT) داشتند، 78% در مقابل 43% بیمارانی بود که پیوند نگرفته بودند. هیچ یک از عواملی نظیر سن، جنس، درجه لنفوما، تشخیص اولیه، وجود یا عدم وجود تومور حجیم، طبیعی بودن یا بالا بودن LDH و وجود بیماریهای خارج گره ای اثر معنی داری (Fisher's exact test) بر پاسخ دهی به ماب ترا نداشتند.

### درمان اولیه، يك دوز در هفته برای 8 هفته

در يك مطالعه تك شاخه ای در چند مرکز، 37 بیمار مبتلا به لنفوم غیر هاجکین سلول B فولیکولار یا درجه پائین مقاوم به شیمی درمانی یا عود کننده، ماب ترا را به میزان 375 میلی گرم/مترمربع بصورت یک انفوزیون داخل وریدی هفته ای یکبار برای 8 هفته دریافت کردند. میزان پاسخ دهی کلی (ORR) 57% بود (43% PR; 14% CR; 41%-73% CI: 95%) و میان زمان پیش بینی شده قبل از پیشروی بیماری (TTP) در افراد پاسخ دهنده 19/4 ماه بود (محدوده 5/3 تا 38/9 ماه).

### درمان اولیه، تومورهای حجیم، 1 دوز در هفته برای 4 هفته

در داده های جمع آوری شده از 3 مطالعه، 39 بیمار مبتلا به لنفوم غیر هاجکین سلول B فولیکولار یا درجه پائین مقاوم به شیمی درمانی یا عود کننده با حجم توموری زیاد (ضایع ه تکی با قطر  $\leq 10$  سانتیمتر) ماب ترا را به مقدار 375 میلی گرم/مترمربع بصورت انفوزیون وریدی یک

بار در هفته به مدت 4 هفته دریافت کردند. میزان پاسخ دهی کلی (ORR) 36%، (PR:33% ; CR: 3% ; 95%CI %21-%51) و میانه زمان قبل از پیشروی بیماری (TTP) در افراد پاسخ دهنده 9/6 ماه (محدوده 26/8 - 4/5 ماه) بود.

#### درمان مجدد، یک دوز در هفته برای چهار هفته

در یک مطالعه تک شاخه ای در چند مرکز، 58 بیمار مبتلا به لنفومای غیر هاجکین سلول B فولیکولار یا درجه پائین مقاوم به شیمی درمانی یا عود کننده که پاسخهای بالینی قابل مشاهده ای به دوره درمان قبلی ماب ترا نشان داده بودند مجدداً با این دارو به مقدار 375 میلی گرم/مترمربع بصورت یک انفوزیون وریدی هفته ای یکبار برای 4 هفته تحت درمان قرار گرفتند. سه نفر از این بیماران قبل از وارد شدن در مطالعه، دو دوره ماب ترا دریافت کرده بودند و بنابراین در این مطالعه دوره سوم خود را گرفتند. دو نفر از بیماران دوبار در این مطالعه تحت درمان مجدد قرار گرفتند. برای 60 مورد درم —ان مجدد در این مطالعه، میزان پاسخ دهی کلی (ORR) 38% بود (PR:28% ; CR: 10% ; 95%CI %26-%51) و میانه زمان پیش بینی شده قبل از پیشروی بیماری (TTP) در بیماران پاسخ دهنده 17/8 ماه (محدوده 26/6 - 5/4 ماه) بود. این زمان با توجه به TTP به دست آمده برای دوره قبلی ماب ترا (12/4 ماه) مطلوب بود.

#### درمان اولیه به صورت توأم با CVP

در یک مطالعه باز رندوم، رویهم رفته 321 بیمار مبتلا به لنفوم غیر هاجکین سلول B فولیکولار یا درجه پائین که قبلاً تحت درمان قرار نگرفته بودند یا شیمی درمانی CVP (سیکلو فسفامید 750 میلی گرم/مترمربع، وینکریستین 1/4 میلی گرم/مترمربع تا حداکثر 2 میلی گرم در روز اول و پردنیزولون 40 میلی گرم / مترمربع/ روز در روزهای اول تا پنجم) هر سه هفته برای 8 دوره درمانی گرفتند یا ماب ترا را به میزان 375 میلی گرم/مترمربع همراه با CVP دریافت کردند (R-CVP). ماب ترا در روز اول هر دوره درمانی تجویز شد. رویهم رفته 321 بیمار (162 نفر تحت درمان با R-CVP و 159 نفر تحت درمان با CVP) تحت درمان قرار گرفتند و از جهت تعیین کارایی دارو مورد ارزیابی قرار گرفتند. در زمان آنالیز، متوسط زمان مشاهده 18 ماه بود. گروه R-CVP نسبت به گروه CVP از نظر نقطه نهایی اولیه (زمان پیش از شکست درمان که به صورت پیشروی بیماری، عود مجدد بعد از پاسخ دهی دارویی، بکارگیری یک درمان جدید لنفوم، عدم مشاهده پاسخ بعد از 4 دوره درمانی و یا مرگ تعریف می شود) برتری قابل ملاحظه ای داشت. (25/9 ماه در مقابل 6/7 ماه با  $p < 0/0001$ ، تست log-rank). خطر تجربه شکست درمان با R-CVP نسبت به CVP به تنهایی تا 67% (Cox regression analysis: 95%CI %56-%76) کاهش یافته بود. میزان survival بدون عوارض تخمین زده شده کاپلان میر در مدت 12 ماه برای گروه R-CVP 69% و برای گروه CVP 32% بود. تعداد بیماران دارای پاسخ تومور به درمان

(پاسخ کامل [CR]، پاسخ کامل تأیید نشده [CRu]، پاسخ نسبی [PR]) در گروه R-CVP بطور معنی داری بیشتر از گروه CVP بود (بر اساس ارزیابی محققین: 80/9% در برابر 57/2%،  $p < 0/0001$ ، تست  $\chi^2$ ؛ بر اساس Critical Event Committee مستقل: 77% در برابر 43%،  $p < 0/0001$ ، تست  $\chi^2$ ). در مدت 18 ماه، میانگین طول مدت پاسخ دهی در گروه R-CVP به دست نیامده بود در حالیکه در گروه CVP 9/8 ماه بود ( $p < 0/0001$ ، تست log-rank). آنالیز رگرسیون Cox نشان داد که ریسک عود مجدد در بیماران پاسخ دهنده به دارو در گروه R-CVP نسبت به گروه CVP، 70% کاهش یافته بود (95% CI : 55%-81%).

زمان لازم برای بکارگیری درمان جدید لنفوما یا زمان قبل از مرگ بیمار در گروه R-CVP (غیر قابل تخمین) در مقایسه با گروه CVP (12/3 ماه) بطور معنی داری طولانی تر بود ( $p < 0/0001$ ، تست log-rank). درمان با R-CVP به میزان معنی داری زمان قبل از پیشروی بیماری را در مقایسه با گروه CVP طولانی تر کرد (27 ماه در مقایسه با 14/5 ماه). در مدت 12 ماه، 81% از بیماران گروه R-CVP دچار عود بیماری نشده بودند در حالیکه این میزان در بیماران گروه CVP 58% بود.

آنالیز نقاط نهایی اولیه و کلیه نقاط نهایی ثانویه که پس از زمان پیگیری با میانه 42 ماه انجام شده بود مزیت شیمی درمانی R-CVP به CVP را تأیید کرد (جدول 6).

جدول 6: خلاصه آخرین نتایج کارایی CVP در مقایسه با R-CVP (میانه زمان پیگیری: 42 ماه)

میانه زمان قبل از بروز عارضه (ماه)؛ برآورد کاپلان میر <sup>*</sup>				
Log-rank p	R-CVP	CVP	اثر درمان <sup>+</sup>	
	42/1	41/3	میانه زمان پیگیری (ماه)	
			نقطه پایانی اولیه کارایی	
66%	<0/0001	27/0	6/6	زمان قبل از شکست درمان
				نقطه پایانی ثانویه کارایی
58%	<0/0001	33/6	14/5	زمان قبل از پیشروی بیماری یا مرگ <sup>x</sup>
38%	0/0700	NR	NR	میزان بقاء کلی
3/2***	<0/0001**	81%	57%	میزان پاسخ کلی تومور (CR، CR <sub>U</sub> ، PR) <sup>*</sup>
65%	<0/0001	37/7	13/5	طول مدت پاسخ
71%	0/0005	44/8	20/5	میزان بقاء عاری از بیماری
63%	<0/0001	46/3	12/3	زمان پیش از درمان جدید لنفوم یا مرگ

\* برآورد محققین: کلیه اطلاعات در مرکز مطالعه طبقه بندی شده اند.

+ کاهش خطر مورد استفاده برای برآورد نقاط نهایی بقاء عاری از عارضه و odds ratio برای

پاسخ تومور

× طبق تعریف مشخص شده بعنوان نقطه نهایی ثانویه کارایی در پروتکل مطالعه، ضمیمه G

\* محاسبه شده بر حسب پاسخ تومور در درمان تکمیلی مورد مطالعه

\*\* تست chi-square

\*\*\* odds ratio

علائم اختصاری: CR: پاسخ کامل؛ CR<sub>U</sub>: پاسخ کامل تأیید نشده؛ NR: به دست نیامده (به دلیل اینکه

برآوردهای کاپلان میر در زمینه درصد بقاء عاری از عارضه در طی پیگیری کلی مطالعه بیش از

50% بوده است)؛ PR: پاسخ نسبی

میزان مرگ و میر ناشی از بیماری (مرگ ناشی از لنفوم) به میزان معنی داری در گروه R-CVP

کمتر از گروه CVP بود (p=0/02)، طبقه بندی مرکز مطالعه، log-rank test؛ 93% میزان بقاء 3

ساله عاری از عارضه برای گروه R-CVP در برابر 85% برای گروه CVP).

درمان با R-CVP اثر مثبت یکنواختی در مقایسه با درمان با CVP در زیرگروه های بیماران به

شرح زیر داشت: همخوانی با معیار (British National Lymphoma Investigation (BNLI،

سن، محل های خارج گره ای، درگیری مغز استخوان، افزایش LDH، افزایش میکروگلوبولین  $\beta_2$ ،

International Prognostic Index، علائم B، تومور حجیم، محل های گره ای و

Follicular Lymphoma Prognostic Index.

در طی 18 ماه دوره مشاهده، رویهم رفته 16 مورد مرگ در گروه درمانی CVP در مقایسه با 10

مورد در گروه R-CVP ثبت شد.

درمان نگهدارنده

در یک مطالعه فاز III آینده نگر بین المللی باز در چند مرکز، 465 بیمار مبتلا به لنفوم غیر هاجکین

فولیکولار مقاوم به درمان/عود کننده به صورت رندوم در فاز اول تحت درمان آغازین با شش دوره

CHOP (سیکلو فسفامید، دوکسوروبیسین، وین کریستین، پردنیزون؛ N=231) یا ماب ترا به

علاوه CHOP (R-CHOP، N=234) قرار گرفتند. دو گروه درمانی از نظر دموگرافیک قبل از

درمان و وضعیت بیماری به خوبی متعادل شده بودند. به طور کلی، 334 بیمار که پس از درمان اولیه

به صورت کامل یا نسبی بهبودی یافته بودند به صورت رندوم در یک مرحله دوم تحت درمان

نگهدارنده با ماب ترا (N=167) یا تحت پیگیری (N=167) قرار گرفتند. درمان نگهدارنده ماب ترا

شامل یک انفوزیون منفرد ماب ترا با مقدار  $375 \text{ mg/m}^2$  مساحت سطح بدن هر سه ماه یکبار تا

زمان پیشروی بیماری یا برای مدت حداکثر 2 سال بود.

آنالیز کارایی نهایی در همه بیماران که به صورت رندوم در دو گروه تحت مطالعه قرار گرفته بودند

انجام شد. برای بیماران که به صورت رندوم در گروه فاز آغازین قرار گرفته بودند میانه دوره

پیگیری در 31 ماه نشان داد که شیمی درمانی R-CHOP به میزان معنی داری وضعیت بیماران مبتلا به لنفوم غیرهاجکین فولیکولار مقاوم به درمان یا عود کننده را در مقایسه با شیمی درمانی CHOP بهبود داد (جدول 7).

جدول 7 مرحله آغازین: خلاصه نتایج کارآیی شیمی درمانی CHOP در مقایسه با R-CHOP  
میانه دوره پیگیری: (3 ماه)

کاهش خطر <sup>1</sup>	P	R-CHOP	CHOP	
<b>نقطه پایانی کارآیی اولیه</b>				
در دست نیست	0/0003	%87	%74	میزان پاسخ کلی <sup>2</sup>
در دست نیست	0/0005	%29	%16	پاسخ کامل <sup>2</sup>
در دست نیست	0/9449	%58	%58	پاسخ نسبی <sup>2</sup>
<b>نقطه پایانی کارآیی ثانویه</b>				
%32	0/0508	به دست نیامده	به دست نیامده	میزان بقاء کلی (میانه)
%38	0/0001	33/2 ماه	19/4 ماه	میزان بقاء بدون پیشروی بیماری (میانه)

<sup>1</sup> محاسبات انجام شده با استفاده از hazard ratios

<sup>2</sup> آخرین پاسخ تومور برآورد شده توسط محققین. آزمایش آماری اولیه پاسخ: برآورد میزان پاسخ کامل/پاسخ نسبی/عدم پاسخ (p<0/0001)

میانه زمان پیگیری برای بیمارانی که به صورت رندوم در فاز نگهدارنده مطالعه قرار گرفته بودند 28 ماه پس از تقسیم بندی بود. درمان نگهدارنده با ماب ترا سبب بهبود بالینی مرتبط قابل توجهی در نقطه پایانی اولیه یا میزان بقاء بدون پیشروی بیماری (PFS: زمان بین فاز نگهدارنده تا عود بیماری، پیشروی بیماری یا مرگ بیمار) در مقایسه با گروهی شد که تنها تحت پیگیری بودند (p<0/0001، تست log-rank). میانه PFS در گروه ماب ترا، 42/2 ماه در مقایسه با 14/3 ماه در گروه پیگیری بود. آنالیز Cox regression نشان داد که درمان نگهدارنده با ماب ترا خطر پیشروی بیماری یا مرگ بیمار را به میزان 61% در مقایسه با گروه پیگیری کاهش داده است (%95CI: %45-%72). میزان PFS برآورد شده از طریق کاپلان میر پس از 12 ماه، 78% در درمان نگهدارنده با ماب ترا در مقابل 57% در گروه تحت پیگیری بود. آنالیز میزان بقاء کلی، مزیت قابل توجه درمان نگهدارنده با ماب ترا نسبت به پیگیری تنها را تأیید کرد (p=0/0039، تست log-rank). درمان نگهدارنده با ماب ترا خطر مرگ را به میزان 56% کاهش داد (%95CI: %22-%75). میانه زمان پیش از بکارگیری درمان جدید لنفوم در درمان نگهدارنده با ماب ترا به میزان معنی داری طولانی تر از گروه تحت پیگیری بود (38/8 ماه در مقابل 20/1 ماه، p<0/0001، تست log-rank). خطر ایجاد ضرورت بکارگیری درمان جدید به نصف رسید (%95CI: %30-%64).

در بیماران دارای CR یا CR<sub>U</sub> به عنوان بهترین پاسخ به درمان آغازین، درمان نگهدارنده با ماب ترا به میزان معنی داری میانه بقاء عاری از بیماری (DFS) را در مقایسه با گروه تحت پیگیری طولانی کرد ( 53/7 ماه در مقابل 16/5 ماه، p=0/0003، تست log-rank) (جدول 8). خطر عود در بیماران CR به میزان 67% کاهش یافت (95%CI: %39-%82).  
جدول 8: مرحله نگهدارنده. خلاصه نتایج کارآیی ماب ترا در مقابل گروه تحت پیگیری (میانه زمان پیگیری: 28 ماه)

میانه زمان قبل از بروز عارضه (ماه، کاپلان میر)				نقطه پایانی کارآیی
کاهش خطر	Log-rank p	ماب ترا (N=167)	پیگیری (N=167)	
%61	<0/0001	42/2	14/3	بقاء عاری از پیشروی بیماری
%56	0/0039	به دست نیامده	به دست نیامده	بقاء کلی
%50	<0/0001	38/8	20/1	زمان پیش از بکارگیری درمان جدید لنفوم
%67	0/0003	53/7	16/5	بقاء عاری از بیماری <sup>a</sup>
<b>آنالیز زیرگروه</b>				
<u>بقاء بدون پیشروی بیماری</u>				
%71	<0/0001	37/5	11/6	CHOP
%46	0/0071	51/9	22/1	R-CHOP
%64	0/0008	52/8	14/3	پاسخ کامل
%54	<0/0001	37/8	14/3	پاسخ نسبی
<u>بقاء کلی</u>				
%55	0/0348	به دست نیامده	به دست نیامده	CHOP
%56	0/0482	به دست نیامده	به دست نیامده	R-CHOP

<sup>a</sup> بیماران که تنها پاسخ کامل داشتند

مزیت درمان نگهدارنده با ماب ترا بدون در نظر گرفتن درمان آغازین ( CHOP یا R-CHOP ) یا کیفیت پاسخ به درمان آغازین ( CR یا PR ) در همه زیرگروه‌های بررسی شده تایید شد (جدول 8). درمان نگهدارنده با ماب ترا به میزان معنی داری میانه PFS را در بیماران که به درمان آغازین با CHOP (میانه PFS: 37/5 ماه در مقابل 11/6 ماه، p<0/0001) و R-CHOP (میانه PFS: 51/9 ماه در مقایسه با 22/1 ماه، p=0/0071) پاسخ داده بودند طولانی تر کرد. اگرچه زیرگروهها کوچک بودند درمان نگهدارنده با ماب ترا سبب مزایای قابل توجهی در میزان بقاء کلی بیماران شد که به شیمی درمانی CHOP یا R-CHOP پاسخ داده بودند، البته این مطلب باید توسط دوره های پیگیری طولانی تری تایید شود.

درمان نگهدارنده با ماب ترا در همه زیرگروه‌های مورد آزمایش مزایایی داشت: جنسیت (مرد، زن)، سن (60 سال  $\leq$ ، 60 سال  $>$ )، مرحله (III، IV)، وضعیت عملکرد سازمان بهداشت جهانی (WHO) (0 در مقابل  $>0$ )، علائم B (وجود، عدم وجود)، درگیری مغز استخوان (درگیری یا عدم درگیری)، Follicular Lymphoma و IPI (International Prognostic Index: 0-2 در برابر 3-5) و FLIPI (International Prognostic Index: 0-1 در مقابل 3-5)، تعداد محل‌های خارج گره ای (0-1 در مقابل  $>1$ )، تعداد محل‌های گره ای ( $<5$  در مقابل  $\geq 5$ )، تعداد درمان‌های قبلی (1 در برابر 2)، بهترین پاسخ به درمان قبلی (CR/PR در برابر عدم تغییر [NC])، بیماری پیشرونده ([PD])، هموگلوبین ( $<12\text{g/dl}$  در مقابل  $\geq 12\text{g/dl}$ )،  $\beta_2$ -میکروگلوبولین ( $<3\text{mg/l}$  در مقابل  $\geq 3\text{mg/l}$ ) و LDH (افزایش، عدم افزایش). استثناء این موارد زیرگروه کوچک بیماران دارای تومور حجیم بود.

### لنفوم غیر هاجکین سلول B بزرگ منتشر

در يك مطالعه باز رندوم، رویهم رفته 399 بیمار مسن (60-80 سال) مبتلا به لنفوم سلول های B بزرگ منتشر که قبلاً درمان نشده بودند، با شیمی درمانی استاندارد CHOP (سیکلوفسامید 750 میلی گرم/متر مربع، دوکسوروبیسن 50 میلی گرم/متر مربع، وینکریستین 1/4 میلی گرم/متر مربع تا حداکثر 2 میلی گرم در روز اول و پردنی زون 40 میلی گرم/متر مربع /روز در روز های اول تا پنجم) هر سه هفته برای 8 دوره یا با ماب ترا 375 میلی گرم/متر مربع هم‌راه با CHOP (R-CHOP) تحت درمان قرار گرفتند. ماب ترا در روز اول دوره درمانی تجویز شد. کارآیی دارو در همه بیماران به صورت رندوم (CHOP: N=197؛ R-CHOP: N=202) در طی یک دوره پیگیری با میانه تقریباً 31 ماه مورد بررسی قرار گرفت. دو گروه درمانی بخوبی از نظر دموگرافی قبل از درمان و وضعیت بیماری متعادل شده بودند. آنالیز نهایی تایید کرد که رژیم R-CHOP به میزان معنی داری ( $p=0/0001$ ) مدت زمان نقطه پایانی کارآیی اولیه یا بقاء فاقد عوارض (عوارض شامل مرگ، عود بیماری، پیشروی لنفوم یا بکارگیری درمان جدید لنفوم) را افزایش می دهد.

برآوردهای کاپلان میر از میانه بقاء فاقد عارضه در گروه درمانی R-CHOP، 35 ماه در مقایسه با 13 ماه در گروه CHOP بود که معادل 41% کاهش در میزان خطر بود. در مدت 24 ماه، برآوردهای میزان بقاء کلی 68/2% در گروه R-CHOP در مقایسه با 57/4% در گروه CHOP بود. آنالیز بعدی پس از 60 ماه تایید کننده برتری گروه R-CHOP به گروه CHOP بود: میزان بقاء کلی پس از R-CHOP، 62/4% در مقایسه با 50/8% در گروه CHOP ( $p=0/0071$ ) بود که نشان دهنده کاهش خطر به میزان 32% است.

آنالیز همه نقاط پایانی ثانویه (میزان پاسخ، PFS، DFS، طول مدت پاسخ)، برتری درمان R-CHOP نسبت به CHOP را تایید کرد. میزان CR پس از دوره درمانی 8، 76/2% در گروه

R-CHOP در مقایسه با 62/4% در گروه CHOP بود (p=0/0028). خطر پیشروی بیماری به میزان 46% و خطر عود به میزان 51% کاهش یافت.

در همه زیرگروه‌های بیماران (جنس، سن، International Prognostic Index [IPI] تنظیم شده برحسب سن، مرحله Ann Arbor، Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG]،  $\beta_2$ ، میکروگلوبولین، LDH، آلبومین، علائم B، تومور حجیم، محل‌های خارج گره ای، درگیری مغز استخوان) نسبت‌های خطر برای میزان بقاء عاری از عارضه و بقاء کلی (R-CHOP در مقایسه با CHOP)، کمتر از 0/83 و 0/95 بودند. درمان R-CHOP با نتایج بهبود یافته بیماران در معرض خطر زیاد و کم برحسب IPI تنظیم شده براساس سن مرتبط شده بود.

### تجارب بالینی در آرتريت روماتوئید

کارایی و ایمنی ماب ترا در درمان آرتريت روماتوئید در سه مطالعه رندوم کنترل شده و دوسویه کور در چند مرکز مشخص شد.

مطالعه 1 (WA17042) یک مطالعه مقایسه ای دو سویه کور فاز III بود که در 517 بیمار که به یک یا چند درمان با مهار کننده های TNF پاسخ ناکافی داده بودند یا نسبت به این درمان ها عدم تحمل داشتند انجام گرفته بود. طبق شرایط این مطالعه، لازم بود که بیماران آرتريت روماتوئید فعال شدید داشته باشند و تشخیص آنها با بکارگیری معیارهای ACR انجام گرفته باشد. نقطه پایانی اولیه، درصد بیماری‌رانی بود که در 24 هفته به یک پاسخ ACR20 رسیده باشند. بیماران دو انفوزیون وریدی 1000 میلی گرمی ماب ترا را به فاصله 15 روز و هر نوبت پس از انفوزیون 100 میلی گرم متیل پردنیزولون دریافت کردند. همه بیماران به طور همزمان درمان با متوتروکسات خوراکی (10-25 میلی گرم در هفته) و 60 میلی گرم پردنیزون خوراکی در روزهای 2 تا 7 و 30 میلی گرم در روزهای 8 تا 14 پس از اولین انفوزیون را گرفتند.

مطالعه 2 (WA17043) یک مطالعه فاز II رندوم کنترل شده دو سویه کور چند فاکتوری (3×3) double dummy بود که دو دوز ریتوکسی ماب (2×1000 mg و 2×500 mg) را مورد مطالعه قرار داده بود. ریتوکسی ماب همراه یا بدون انفوزیون گلوکوکورتیکوئید (یکی از دو برنامه درمانی) به صورت توأم با متوتروکسات هفتگی به بیماران مبتلا به آرتريت روماتوئید فعال که قبلاً به درمان با حداقل 1-5 DMARD غیر از متوتروکسات پاسخ نداده بودند تجویز شد.

مطالعه 3 (WA16291) یک مطالعه کنترل شده دوسویه کور double dummy ریتوکسی ماب به صورت تک درمانی یا به صورت توأم با سیکلوفسفامید یا متوتروکسات در بیماران مبتلا به آرتريت روماتوئید فعال بود که به درمان های قبلی با یک یا بیش از یک DMARD پاسخ نداده بودند. بیماران تحت درمان با متوتروکسات 10-25mg در هفته در همه مطالعات فوق به عنوان گروه مقایسه کننده در نظر گرفته شدند.

اثر روی فعالیت بیماری

در کلیه مطالعات فوق درمان با ریتوکسی ماب  $2 \times 1000 \text{ mg}$  در مقایسه با متوتروکسات به تنهایی به میزان معنی داری نسبت بیماران که حداقل 20% پیشرفت در پاسخ ACR داشتند را بالا برد (جدول 9). اثر درمان در همه بیماران بدون در نظر گرفتن وضعیت فاکتور روماتوئید، سن، جنس، BSA، نژاد، تعداد درمان های قبلی یا وضعیت بیماری مشابه بود.

بهبود قابل توجه بالینی و همچنین آماری در همه اجزاء تشکیل دهنده پاسخ ACR (مفاصل حساس به لمس و فشار، مفاصل متورم، برآورد global بیمار، برآورد global پزشک، پرسشنامه برآورد سلامت [HAQ]، Disability Index [DI]، برآورد درد و پروتئین C-reactive [mg/dl]) مشاهده شد.

جدول 9: مقایسه پاسخ ACR در 24 هفته در سه مطالعه (جمعیت تحت درمان)

پاسخ ACR	پلاسبو + متوتروکسات	ریتوکسی ماب $2 \times 1000 \text{ mg}$ + متوتروکسات	ریتوکسی ماب $2 \times 500 \text{ mg}$ + متوتروکسات
<b>مطالعه 1 (WA17042)<sup>1</sup></b>			
	N=201 بیماران RF مثبت و منفی	N=298 بیماران RF مثبت و منفی	-
ACR20	36(%18)	<sup>3</sup> 153(%51)	-
ACR50	11(%5)	<sup>3</sup> 80(%27)	-
ACR70	3(%1)	<sup>3</sup> 37(%12)	-
<b>مطالعه 2 (WA17043)<sup>2</sup></b>			
	N=143 بیماران RF مثبت و منفی	N=185 بیماران RF مثبت و منفی	N=123 بیماران RF مثبت
ACR20	45(%31)	<sup>4</sup> 96(%52)	<sup>4</sup> 68(%55)
ACR50	19(%13)	<sup>4</sup> 61(%33)	<sup>4</sup> 40(%33)
ACR70	6(%4)	<sup>4</sup> 28(%15)	<sup>5</sup> 16(%13)
<b>مطالعه 3 (WA16291)<sup>2</sup></b>			
	N=40 بیماران RF مثبت	N=40 بیماران RF مثبت	-
ACR20	15(%38)	<sup>5</sup> 28(%70)	-
ACR50	5(%13)	<sup>5</sup> 17(%43)	-
ACR70	2(%5)	<sup>5</sup> 9(%23)	-

<sup>1</sup> پاسخ ناکافی به مهارکننده های TNF

<sup>2</sup> پاسخ ناکافی به یک یا بیشتر از یک DMARD

<sup>3</sup>  $p \leq 0/0001$ ؛ <sup>4</sup>  $p \leq 0/001$ ؛ <sup>5</sup>  $p < 0/05$

RF: فاکتور روماتوئید؛ MTX: متوتروکسات

در مطالعه 3 (WA16291) کارآیی تک درمانی با ریتوکسی ماب در یک بازوی درمانی اضافی بررسی شد:

پاسخ ACR20، 65% در مقایسه با 38% برای متوتروکسات به تنهایی بود (p=0/025). در بیماران تحت درمان با ریتوکسی ماب، کاهش درجه فعالیت بیماری 28 مفصل (DAS28) به میزان معنی داری بیشتر از بیماران تحت درمان با متوتروکسات به تنهایی بود. تعداد بسیار بیشتری از بیماران تحت درمان با ریتوکسی ماب پاسخ European League Against Rheumatism (EULAR) متوسط تا خوبی در مقایسه با بیماران تحت درمان با متوتروکسات به تنهایی داشتند (جدول 10).

جدول 10: مقایسه پاسخ DAS و EULAR در 24 هفته در مطالعات مختلف (جمعیت تحت درمان).

2×500 mg ریتوکسی ماب MTX +	2×1000 mg ریتوکسی ماب MTX +	پلاسمو + MTX	
-	N=298	N=201	مطالعه 1 (WA17042) <sup>1</sup>
	بیماران RF مثبت و منفی	بیماران RF مثبت و منفی	
-	-1/9(1/6)*	-0/4(1/2)	Δ DAS28 [m(SD)]
-			پاسخ EULAR (%)
	35%	78%	عدم پاسخ
	50%	20%	متوسط
-	15%	2%	خوب
N=123	N=185	N=143	مطالعه 2 (WA17043) <sup>2</sup>
بیماران RF مثبت	بیماران RF مثبت و منفی	بیماران RF مثبت و منفی	
-1/9(1/4)	-2(1/6)	-0/8(1/4)	Δ DAS28 [m(SD)]
			پاسخ EULAR (%)
28	37%	61%	عدم پاسخ
59	40%	35%	متوسط
14	23%	4%	خوب
-			مطالعه 3 (WA16291) <sup>2</sup>
-	-2/6(1/3)	-1/3(1/2)	Δ DAS28 [m(SD)]
			پاسخ EULAR (%)
-	18%	50%	عدم پاسخ
	63%	45%	متوسط

خوب	%5	%20
	1 پاسخ ناکافی به مهارکننده های TNF	
	2 پاسخ ناکافی به یک یا بیشتر از یک DMARD	
	* p<0/0001؛ مقادیر p-value برای مطالعات 2 و 3 محاسبه نشده است.	
	DAS: درجه فعالیت بیماری؛ EULAR: European League Against Rheumatism؛	
	RF: فاکتور روماتوئید؛ MTX: متوتروکسات	

### اثر بر کیفیت زندگی

در بیماران تحت درمان با ریتوکسی ماب، همه نتایج مربوط به بیمار ( HAQ-DI، Functional Assessment of Chronic Illness Therapy- Fatigue Subscale [FACIT-F] و پرسشنامه های Short Form-36 [SF-36]؛ جداول 11 و 12) پیشرفت داشتند. در بیماران تحت درمان با ریتوکسی ماب در مقایسه با بیماران تحت درمان با متوتروکسات به تنهایی، کاهش معنی داری در اندیس های ناتوانی ( HAQ-DI) و خستگی ( FACIT-F) مشاهده شد درحالیکه در درجات سلامتی فیزیکی و روانی پرسشنامه SF-36، پیشرفتهایی دیده شده بود.

جدول 11: بررسی Short Form Health (SF-36): میانگین پیشرفت در هر دسته در 24 هفته در مقایسه با حالت پایه

مطالعه 2 (WA17043)		مطالعه 1 (WA17042)		
ریتوکسی ماب+MTX	پلاسیبو+MTX	ریتوکسی ماب+MTX	پلاسیبو+MTX	
N=178	N=141	N=294	N=197	
<b>سلامت روانی</b>				
3/2(11/2)	1/8(8)	4/7(11/8)	1/3(9/4)	تغییر [m(SD)]
			0/0002	p*
60(%34)	29(%21)	111(%38)	40(%20)	پیشرفت
90(%51)	99(%70)	144(%49)	128(%65)	عدم تغییر
28(%16)	13(%9)	39(%13)	29(%15)	بدتر شدن
			0/0015	p*
<b>سلامت فیزیکی</b>				
6/1(8/2)	1/96(6/3)	5/8(8/5)	0/9(5/7)	تغییر [m(SD)]
			<0/0001	p*
88(%49)	37(%26)	141(%48)	25(%13)	پیشرفت
81(%46)	92(%65)	136(%46)	158(%80)	عدم تغییر
9(%5)	12(%9)	17(%6)	14(%7)	بدتر شدن

\* اطلاعات مطالعه 2 (WA17043) آزمایش نشده اند.

تغییر در دسته سلامت روانی: تغییر < 6/33: پیشرفت؛ < 6/33 < تغییر ≤ 6/33: عدم تغییر؛  
-6/33 < تغییر: بدتر شدن

تغییر در دسته سلامت فیزیکی: تغییر < 5/42: پیشرفت؛ < 5/42 < تغییر ≤ 5/42: عدم تغییر؛  
-5/42 < تغییر: بدتر شدن  
MTX: متوتروکسات

جدول 12: مطالعه 1 (WA17042): پاسخ های HAQ و FACIT-F در هفته 24

p	ریتوکسی ماب + MTX <sup>1</sup> N=298	پلاسیبو + MTX <sup>1</sup> N=201	پاسخ در هفته 24 تغییر در برابر وضعیت پایه [m(SD)]
<0/0001	-0/4(0/6)	-0/1(0/5)	<sup>2</sup> HAQ
<0/0001	-9/1(11/3)	-0/5(9/8)	<sup>3</sup> FACIT-F

<sup>1</sup> متوتروکسات

<sup>2</sup> پرسشنامه برآورد سلامت

<sup>3</sup> Functional Assessment of Chronic Illness Therapy- Fatigue Subscale

در 24 هفته، نسبت بیمارانی که در هر سه مطالعه پیشرفت بالینی قابل توجهی در ایندکس HAQ-DI داشتند (که به صورت کاهش بیشتر از 0/25 در درجه کلی هر فرد تعریف می شود) با ریتوکسی ماب بیشتر از متوتروکسات به تنهایی بود.

مقادیر آزمایشگاهی

روپهم رفته 96 نفر از 1039 بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید ( 9/2%) در مطالعات بالینی، HACA مثبت بودند. میزان بروز HACA در این بیماران توام با وخیم شدن وضعیت بالینی بیمار یا افزایش خطر واکنش های مربوط به انفوزیون های بعدی نبود.

در یکی از مطالعات، 15 نفر از 308 بیمار (4/8%) تحت درمان با ریتوکسی ماب و 8 نفر از 209 بیمار تحت درمان با متوتروکسات به تنهایی ( 3/8%) در روز اول antinuclear antibody (ANA) منفی و در هفته 16 و یا 24، ANA مثبت بودند. پروفایل عوارض جانبی در این بیماران، هیچ مدرکی دال بر بیماری اتوایمیون ناگهانی دربرداشت.

در بیماران RF (فاکتور روماتوئید) مثبت، کاهش قابل توجهی (محدوده 45%-64%) در غلظتهای RF در هر سه مطالعه بعد از درمان با ریتوکسی ماب مشاهده شد.

غلظتهای کلی ایمونوگلوبولین پلاسما، تعداد کلی لنفوسیتها و لکوسیتها معمولاً بعد از درمان با ماب ترا در محدوده نرمال باقی ماند و تنها کاهش موقتی در تعداد لکوسیتها در 4 هفته اول بعد از درمان مشاهده شد. تیترهای آنتی بادی های IgG اختصاصی برای آنتی ژن بیماری های اوریون، سرخجه،

آبله مرغان، توکسوئید کزاز، آنفولانزا و استرپتوکوک پنومونی به مدت 24 هفته بعد از درمان با ماب ترا در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید ثابت باقی ماندند.

اثر ریتوکسی ماب روی بیومارکرهای مختلف در بیماران تحت مطالعه 3 (WA16291) بررسی شد. در این زیر مطالعه اثر یک دوره درمانی منفرد ریتوکسی ماب روی غلظتهای مارکرهای بیوشیمیایی مورد بررسی قرار گرفت. این مارکرها شامل مارکرهای التهابی (اینترلوکین 6، پروتئین C-reactive، پروتئین آمیلوئید A سرم و ایزوتاییهای A8 و A9 پروتئین S100)، اتو آنتی بادی ها (RF و anticyclic citrullinated peptide)، تولید ایمونوگلوبین و turnover استخوان (استئوکلسین و پروپیتید N-ترمینال کلاژن تایپ 1 [PINP]) بود. درمان با ریتوکسی ماب هم به صورت تک درمانی و هم به صورت توأم درمانی با متوتروکسات یا سیکلوفسفامید به صورت معنی داری در مقایسه با متوتروکسات به تنهایی، غلظت مارکرهای التهابی را در 24 هفته اول پیگیری کاهش داد. غلظت مارکرهای turnover استخوانی شامل استئوکلسین و PINP به میزان معنی داری در گروههای تحت درمان با ریتوکسی ماب در مقایسه با متوتروکسات به تنهایی افزایش یافت.

درمان با چند دوره

پس از اتمام دوره مقایسه ای دوسویه کور 24 هفته ای مطالعه، بیماران وارد یک مطالعه پیگیری باز طولانی مدت شدند. این بیماران در صورت نیاز طبق نظر پزشک در مورد فعالیت بیماری و بدون در نظر گرفتن تعداد سلول های B محیطی چند دوره دیگر درمان با ماب ترا هم گرفتند. فاصله بین دوره های درمانی متغیر بود؛ بیشتر بیماران در طی 6 تا 12 ماه از دوره قبلی درمان، باز هم تحت درمان قرار گرفتند. در برخی بیماران فاصله بین دوره های درمانی طولانی تر بود. پاسخ به درمان بعدی از نظر درجه شدت آن حداقل مشابه پاسخ به اولین دوره درمان بود.

## فارماکوکینتیک

### لنفوم غیر هاجکین

بررسیهای فارماکوکینتیک انجام شده در یک مطالعه فاز یک بیماران (N=15) مبتلا به عود لنفوم سلول B که تک دوزهایی از ریتوکسی ماب با مقادیر 10 و 50 و 100 یا 500 میلی گرم/متر مربع دریافت کرده بودند، نشان داد سطوح سرمی و نیمه عمر ریتوکسی ماب متناسب با دوز تجویز شده است.

در یک گروه 14 نفری از 166 بیمار مبتلا به لنفوم غیر هاجکین فولیکولار یا درجه پائین عودکننده طی مقاوم به شیمی درمانی که تحت یک مطالعه بنیادی فاز III قرار گرفته بودند و ریتوکسی ماب به مقدار 375 میلی گرم/متر مربع به صورت انفوزیون داخل وریدی در هفته برای 4 هفته دریافت کرده بودند، میانگین نیمه عمر سرمی بعد از اولین انفوزیون، 3/2 روز (محدوده 1/3 تا 6/4 روز) و بعد از چهارمین انفوزیون، 8/6 روز (محدوده 3/5 تا 17 روز) بود. میانگین  $C_{max}$  بعد از اولین و چهارمین انفوزیون به ترتیب  $205/6 \pm 59/9$  میکروگرم/میلی لیتر و  $464/7 \pm 119$  میکروگرم/میلی

لیتر بود. میانگین کلیرانس سرمی بعد از اولین و چهارمین انفوزیون به ترتیب  $0/92 \pm 0/44$  لیتر/روز و  $0/22 \pm 0/08$  لیتر/روز بود.

اگرچه تغییر سطوح سرمی گسترده بود. غلظت‌های سرمی ریتوکسی ماب هم در بیمارانی که به درمان پاسخ می‌دادند به طور معنی‌دار بیشتر بود. سطوح سرمی با حجم تومور و تعداد سلولهای B در گردش در شروع درمان رابطه معکوس داشتند. ریتوکسی ماب معمولاً برای 3 تا 6 ماه در سرم قابل تشخیص بود.

انتشار و دفع ریتوکسی ماب همراه با CHOP در بیماران مبتلا به لنفوم غیر هاجکین سلول B بزرگ منتشر به صورت گسترده بررسی نشده است، اما اطلاعات موجود نشان می‌دهد که سطوح سرمی ریتوکسی ماب در این بیماران مشابه بیماران دچار عود مجدد لنفوم سلول B است.

### آرتريت روماتويد

پس از انفوزیون وریدی ریتوکسی ماب  $2 \times 1000 \text{ mg}$  به فاصله 2 هفته از هم، میانگین نیمه عمر نهایی 20/8 روز (محدوده 8/58-35/9 روز)، میانگین کلیرانس سیستمیک  $0/23 \text{ l/day}$  (محدوده  $0/091 - 0/67 \text{ l/day}$ ) و میانگین حجم توزیع در حالت یکنواخت  $4/6$  لیتر (محدوده  $1/7 - 7/51$  لیتر) بود. مطالعه فارماکوکینتیک جمعیتی بر اساس همین اطلاعات نشان دهنده مقادیر میانگین مشابهی برای کلیرانس سیستمیک و نیمه عمر، به ترتیب  $0/26 \text{ l/day}$  و  $20/4$  روز بود. مطالعه فارماکوکینتیک جمعیتی نشان داد که BSA و جنسیت مهمترین عوامل مؤثر در تغییرات بین فردی پارامترهای فارماکوکینتیک هستند. پس از در نظر گرفتن BSA مشاهده شد که مردان حجم توزیع بیشتر و کلیرانس سریعتری به نسبت زنان داشتند. تفاوت‌های فارماکوکینتیک مربوط به جنسیت از نظر بالینی معنی‌دار نیستند و تعدیل دوز لازم نیست. پس از انفوزیون وریدی ریتوکسی ماب به میزان  $2 \times 500 \text{ mg}$  و  $2 \times 1000 \text{ mg}$  به فاصله 2 هفته، مقادیر زیر مشاهده شدند: میانگین پیک غلظت  $(C_{\max})$   $183 \text{ } \mu\text{g/ml}$  (محدوده  $81/8 - 279 \text{ } \mu\text{g/ml}$ ) و  $370 \text{ } \mu\text{g/ml}$  ( $212 - 637 \text{ } \mu\text{g/ml}$ ) و میانگین نیمه عمر 17/9 روز (محدوده:  $12/3 - 31/3$  روز) و 19/7 روز (محدوده  $12/3 - 34/6$  روز). هیچ‌گونه اطلاعات فارماکوکینتیک از بیماران تحت درمان با چند دوره در دست نیست. پارامترهای فارماکوکینتیک در جمعیت بیماران که پاسخ ناکافی به مهارکننده‌های TNF داشتند مشابه پارامترهای فارماکوکینتیک پس از تجویز برنامه درمانی مشابه ( $2 \times 1000 \text{ mg}$  به فاصله 2 هفته) با میانگین پیک غلظت سرمی  $369 \text{ } \mu\text{g/ml}$  و میانگین نیمه عمر نهایی 19/2 روز بود. کینتیک در گروه‌های بیماران خاص هیچ‌گونه اطلاعات فارماکوکینتیک در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی یا کبدی در دست نیست.

## اطلاعات پیش بالینی

موتازنیستنه و کارسینوزنیستنه مورد مطالعه قرار نگرفته است. هیچ گونه مطالعه پیش بالینی روی درمان توأم ماب ترا و متوتروکسات وجود ندارد.

هیچ گونه مدرکی دال بر سمیت ناشی از ریتوکسی ماب در جنین در مطالعات سمیت رشد و نمو در میمونهای *Cynomolgus* تحت درمان با دوزهای تا 100mg به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن (از روزهای 20 تا 50 بارداری) مشاهده نشد. اگرچه کاهش فارماکولوژیکی وابسته به دوز سلول های B در بافت های لنفوئید جنینی مشاهده شد. این وضعیت تا زمان پس از تولد نیز ادامه داشت و با کاهش غلظتهای IgG در این نوزادان همراه بود. تعداد سلول های B در این حیوانات تا شش ماه پس از تولد به وضعیت نرمال بازگشت و اختلالی در واکنش به ایمنی سازی ایجاد نکرد.

## ملاحظات خاص

### ناسازگاریها

هیچگونه ناسازگاری بین ماب ترا و کیسه های پلی وینیل کلراید یا پلی اتیلن یا ست های انفوزیون مشاهده نشده است.

### تداخل با تست های تشخیصی

اثرات احتمالی بر پاسخ به واکنش های تشخیصی که اساس عمل آنها بر شناسایی آنتی بادی نهاده شده باشد تاکنون مورد بررسی قرار نگرفته است.

### پایداری

این فرآورده دارویی نباید بعد از تاریخ انقضاء (EXP) درج شده روی بسته بندی آن استفاده شود.

### دستورالعمل های خاص جهت نگهداری

ویال ها را در دمای °C 2-8 (در یخچال) نگهداری کنید. ویال ها را جهت محافظت از نور در جعبه اصلی نگهداری کنید.

محلول تهیه شده جهت انفوزیون از نظر فیزیکی و شیمیایی برای 24 ساعت در دمای °C 2-8 و 12 ساعت در دمای °C 15-25 پایدار است. از آنجایی که ماب ترا فاقد مواد محافظ ضد میکروبی است، محلول آماده شده جهت انفوزیون به دلایل میکروبیولوژیک باید بلافاصله بعد از رقیق سازی مصرف شود مگر اینکه رقیق سازی در شرایط آسپتیک کنترل شده و معتبر انجام گرفته باشد.

## دستورالعمل های مربوط به مصرف و دور ریختن دارو

ماب ترايك مایع شفاف و بدون رنگ است که بصورت ویال های استریل جهت یکبار مصرف فاقد مواد محافظ و مواد تب زا عرضه می شود.

مقدار مورد نیاز ماب ترا را به صورت آسپتیک برداشته و در يك کیسه انفوزیون حاوی محلول مایی استریل غیر پیروژن 0/9 درصد سدیم کلراید یا محلول مایی گلوکز 5 درصد تا غلظت 1 میلی گرم/میلی لیتر ریتوکسی ماب رقیق کنید. برای مخلوط کردن محلول ، کیسه را به آرامی برگردانید بطوریکه از کف کردن آن اجتناب شود. از آنجایی که محصول فاقد ماده محافظ ضد میکروبی یا باکتریواستاتیک است تکنیکهای آسپتیک باید بکار گرفته شوند. داروهای تزریقی باید قبل از تجویز از لحاظ وجود ذرات یا تغییر رنگ به طور چشمی بررسی شوند. پس از تکمیل درمان یا انقضاء تاریخ مصرف آن، ماده دارویی استفاده نشده باید طبق قوانین کشور دور ریخته شود.

## بسته بندی

- 2 ویال های 10 میلی لیتری (10 میلی گرم/ میلی لیتر)
- 1 ویال های 50 میلی لیتری (10 میلی گرم/ میلی لیتر)

## این يك دارو است.

یک دارو فرآورده ای است که بر سلامت شما تأثیر می گذارد و مصرف آن بر خلاف راهنمای تجویز آن برای شما خطرناک است. به طور جدی از توصیه های پزشک و روش استفاده و راهنماییهای داروسازی که دارو را در اختیار شما قرار داده است پیروی نمایید. پزشک و داروساز در زمینه دارو و منافع و خطرات آن متخصص می باشند. به طور خودسرانه دوره درمان داروی تجویز شده برای شما را قطع نکنید. نسخه قبلی خود را بدون مشورت با پزشک خود تکرار نکنید.

**دارو را دور از دسترس اطفال نگهداری کنید.**

ساخت شرکت اف هافمن- لا روش، بازل، سوئیس



بسته بندي و توزيع توسط:

شرکت شیمی درمانی سبحان، رشت- ایران

تهران، خیابان قائم مقام فراهانی، بالاتر از تهران کلینیک، کوچه میرزا

حسني، شماره 13، طبقه سوم، کدپستی 1586767114

تلفن: 83878 و 021 83879000

**Email:** [info@sobhanoncology.com](mailto:info@sobhanoncology.com)

