



معاونت درمان

راهنمای تجویز داروی

ریتوکسیمب

**Rituximab**

(در حوزه سرطان)

زمستان ۱۴۰۲

## تنظیم و تدوین اولیه :

دکتر خاطره موسوی فاطمی

دکتر لیلا مودب شعار

دکتر فرزانه اشرفی

دکتر محمدرضا رستمی

دکتر نسرين بیات

دکتر خاطره چرچی بابایی

خانم مهري احمدی

با همکاری کمیته مشورتی تشخیص و درمان سرطان:

دکتر اسدالله موسوی

دکتر آزاده کیومرثی

دکتر حمیدرضا احدی

دکتر شراره سیفی

دکتر مونا ملک زاده

دکتر محمد معینی نوده

دکتر نسرين غلامی

دکتر محسن وکیلی صادقی

دکتر محمد فرانش

دکتر سیدامیر حسین میرحسینی

دکتر فریده موسوی

دکتر فخرالدین حسینی

دکتر یوسف توکلی

دکتر آزاده کیومرثی

دکتر سالاری فوق تخصص خون و سرطان بالغین دانشیار دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دکتر امامی دبیر محترم برد رشته فوق تخصصی خون و سرطان بالغین

دکتر فرانش دبیر انجمن علمی خون و سرطان کودکان ایران

دکتر ابولقاسمی دبیر محترم برد رشته فوق تخصصی خون و سرطان کودکان

دکتر فرهان دبیر برد رشته تخصصی رادیوانکولوژی

**با همکاری:**

**مرکز مدیریت پیوند و درمان بیماری ها معاونت درمان**

**تحت نظر:**

**دکتر سعید کریمی عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و معاون محترم درمان**

**مشاور: دکتر ساناز بخشنده رییس گروه تدوین استاندارد و راهنمای بالینی معاونت درمان**

**تحت نظارت فنی:**

**گروه تدوین استاندارد و راهنمای بالینی**

**دفتر ارزیابی فن آوری، تدوین استاندارد و تعرفه سلامت**



بسمه تعالی  
راهنمای تجویز دارو

نام دارو	محل کاربرد دارو	افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز	اندیکاسیون	کنترا اندیکاسیون	دوز و تواتر مصرف دارو	شرایط تجویز	
ریتوکسی مپ	مراکز بستری و سرپایی شیمی درمانی	فوق تخصص خون و سرطان بالغین	فوق تخصص خون و سرطان کودکان	CLL لوسمی لنفوسیتیک مزمن (CLL) و لنفوم لنفوسیتی کوچک (SLL) ۱- داروی ریتوکسی ماب در درمان لوسمی لنفوسیتیک مزمن قابل تجویز است. ۲- در بیماران مبتلا به CLL یا SLL که با درمان اولیه پاسخ بالینی به دست می آید، درمان نگهدارنده با داروی ریتوکسی ماب قابل تجویز است. ۳- در بیماران مبتلا به CLL یا SLL عود کرده یا مقاوم به درمان که با درمان دوم پاسخ بالینی به دست می آید، درمان نگهدارنده با ریتوکسی ماب قابل تجویز است.	-----	۱- داروی ریتوکسیماب در خط اول درمان یا در موارد عود کرده یا مقاوم به درمان، با دوز ۳۷۵mg/m <sup>2</sup> در دوره اول و سپس ۵۰۰mg/m <sup>2</sup> در دوره های بعدی و تا ۶ دوره درمانی قابل تجویز است. ۲- داروی ریتوکسیماب در موارد درمان نگهدارنده با دوز ۳۷۵ mg/m <sup>2</sup> و هردو یا سه ماه تا حداکثر ۲ سال تجویز می شود	۱- برای تایید CLL ازایه گزارش فلوسیتومتری خون محیطی یا مغز استخوان منطبق بر CLL یا IHC منطبق بر CLL بر روی نمونه بیوپسی مغز استخوان ضروری است. ۲- برای تایید پاتولوژی SLL ازایه گزارش IHC منطبق بر SLL بر روی نمونه لنف نود ضروری است. ۳- ازایه IHC مبنی بر CD20 مثبت ضروری است. ۴- لازم است اندیکاسیون درمان سیستمیک در هر دو بیماری توسط پزشک درمانگر ذکر گردد.

نام دارو	محل کاربرد دارو	افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز	اندیکاسیون	کنترا اندیکاسیون	دوز و تواتر مصرف دارو	شرایط تجویز
			<p><b>DLBCL</b></p> <p>۱- داروی ریتوکسی ماب در خط اول درمان DLBCL به شرط CD20 مثبت همراه با کموتراپی قابل تجویز است.</p> <p>۲- داروی ریتوکسی ماب در موارد عود یا موارد مقاوم به شرط CD20+ همراه با کموتراپی قابل تجویز است.</p>		<p>داروی ریتوکسیماب در تمامی خطوط درمان با دوز <math>375 \text{ mg/m}^2</math> برای ۶ تا ۸ دوره درمانی قابل تجویز است</p>	<p>برای تجویز ریتوکسیماب، بیمار موظف به ارایه گزارش پاتولوژی مبنی بر ابتلا به DLBCL و IHC مبنی بر CD20 مثبت است</p>
			<p><b>Hodgkin lymphoma</b></p> <p>در ساب تایپ <b>Lymphocyte Predominant</b> به شرط CD20+ قابل تجویز است</p>		<p>داروی ریتوکسیماب با دوز <math>375 \text{ mg/m}^2</math> در ۴ نوبت هفتگی و یا در ۶ نوبت همراه با کموتراپی قابل تجویز است.</p>	<p>برای تجویز ریتوکسیماب، بیمار موظف به ارایه گزارش پاتولوژی مبنی بر ابتلا به بیماری (لنفوم) هوجکین از نوع <b>Nodular Lymphocyte Predominant</b> و IHC مبنی بر CD20 مثبت است.</p>
			<p><b>Follicular lymphoma</b></p> <p>۱- داروی ریتوکسی ماب در درمان اولیه و موارد عود یا مقاوم به درمان لنفوم فولیکولار کاربرد دارد.</p> <p>۲- در بیماران مبتلا به لنفوم فولیکولار که با درمان اولیه پاسخ بالینی به دست می آید درمان نگهدارنده با ریتوکسی ماب قابل تجویز است.</p> <p>۳- در بیماران مبتلا به لنفوم فولیکولار در موارد عود یا مقاوم به درمان که با درمان</p>		<p>۱- داروی ریتوکسیماب به تنهایی یا همراه با شیمی درمانی با دوز هر <math>375 \text{ mg/m}^2</math> ۲۱ روز تا ۶ دوره قابل تجویز است.</p>	<p>۱- جهت تایید بیماری ارایه گزارش IHC منطبق بر لنفوم فولیکولار روی نمونه بافتی الزامی است.</p> <p>۲- ارایه IHC مبنی بر CD20 مثبت ضروری است.</p> <p>۳- اندیکاسیون درمان در هر دو مورد توسط پزشک معالج ذکر گردد.</p>

نام دارو	محل کاربرد دارو	افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز	انديکاسيون	کنترا انديکاسيون	دوز و تواتر مصرف دارو	شرایط تجویز
			پاسخ بالینی به دست می آید درمان نگهدارنده با ریتوکسی ماب قابل تجویز است ۴-در بیماران مبتلا به لنفوم فولیکولار که تحت پیوند اتولوگ مغز استخوان قرار می گیرند درمان نگهدارنده با ریتوکسی ماب قابل تجویز است		۲- در موارد درمان نگهدارنده داروی ریتوکسیماب با دوز $375 \text{ mg/m}^2$ هر دو ماه تا حداکثر ۲ سال قابل تجویز است.	
			<b>Mantle Cell Lymphoma</b> ۱-داروی ریتوکسی ماب در درمان اولیه و موارد عود یا مقاوم به درمان لنفوم منتل سل کاربرد دارد. ۲-در بیماران مبتلا به لنفوم منتل سل که با درمان اولیه پاسخ بالینی به دست می آید درمان نگهدارنده با ریتوکسی ماب قابل تجویز است. ۳-در بیماران مبتلا به لنفوم منتل سل در موارد عود یا مقاوم به درمان که با درمان پاسخ بالینی به دست می آید درمان نگهدارنده با ریتوکسیماب قابل تجویز است.		۱- داروی ریتوکسیماب با دوز $375 \text{ mg/m}^2$ هر ۲۱ روز ۶ تا ۸ دوره قابل تجویز است. در موارد درمان نگهدارنده داروی ریتوکسیماب با دوز $375 \text{ mg/m}^2$ تا حداکثر ۲ سال قابل تجویز است.	۱- برای تجویز ریتوکسیماب، بیمار موظف به ارایه گزارش پاتولوژی مبنی بر ابتلا به لنفوم منتل سل است. تایید پاتولوژی لنفوم منتل سل با روش های زیر قابل قبول است: • فلوسیتومتری خون محیطی منطبق بر لنفوم منتل سل • فلوسیتومتری نمونه مغز استخوان منطبق بر لنفوم منتل سل • IHC منطبق با لنفوم منتل سل بروی لنف نود • IHC منطبق با لنفوم منتل سل بروی نمونه بیوپسی مغز استخوان ۲- ارایه IHC مبنی بر CD20 مثبت ضروری است

نام دارو	محل کاربرد دارو	افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز	انديکاسيون	کنترا انديکاسيون	دوز و تواتر مصرف دارو	شرایط تجویز
			۴- در بیماران مبتلا به لنفوم منتل سل که تحت پیوند اتولوگ مغز استخوان قرار می گیرند درمان نگهدارنده با ریتوکسی ماب قابل تجویز است.			
			<b>Low grade lymphoma</b> ۱- با توجه به بعضی گزارشات پاتولوژی که در نهایت قادر به افتراق ساب تایپ لنفوم نمی باشند. در پاتولوژی <b>Low grade lymphoma</b> نیز در صورت مثبت بودن <b>CD20</b> همراه با شیمی درمانی یا به تنهایی داروی ریتوکسی ماب ۶ تا ۸ دوره قابل تجویز می باشد. <b>Extra nodal marginal zone lymphoma (mucosal associated)</b> در صورت تنها یا در همراهی با شیمی درمانی تا ۶ دوز اندیکاسیون دارد.		داروی ریتوکسیماب با دوز $375 \text{ mg/m}^2$ هر ۲۱ روز ۶ تا ۸ دوره قابل تجویز است. داروی ریتوکسیماب صرفاً زمانی که به تنهایی به کار رود، می تواند با دوز $375 \text{ mg/m}^2$ هفتگی به مدت ۴ تا ۸ دوره نیز، تجویز شود.	۱- برای تجویز ریتوکسیماب، بیمار موظف به ارائه گزارش پاتولوژی مبنی بر ابتلا به لنفوم <b>low grade</b> می باشد ۲- ارائه <b>IHC</b> مبنی بر <b>CD20</b> مثبت ضروری است.
			<b>B cell ALL</b> ۱- داروی ریتوکسی ماب در درمان خط اول <b>B cell ALL</b> و لنفوم لنفوبلاستیک و بورکیت کاربرد دارد. ۲- داروی ریتوکسیماب در درمان <b>B cell ALL</b> و لنفوم لنفوبلاستیک و بورکیت مقاوم به درمان یا عود کرده کاربرد دارد.		داروی ریتوکسیماب با دوز $375 \text{ mg/m}^2$ و تا ۸ دوره قابل تجویز است. فاصله بین دوره ها بنا به صلاحدید	۱- برای تجویز ریتوکسیماب، بیمار موظف به ارائه گزارش پاتولوژی مبنی بر ابتلا به <b>B cell ALL</b> یا بورکیت است که با روش های زیر امکان پذیر است: * فلوسیتومتری مغز استخوان منطبق بر <b>B cell ALL</b> و یا بورکیت که حداقل



نام دارو	محل کاربرد دارو	افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز	اندیکاسیون	کنترا اندیکاسیون	دوز و تواتر مصرف دارو	شرایط تجویز
					پزشک درمانگر انتخاب می شود.	۲۰ درصد بلاست ها از نظر CD 20 مثبت باشند. * IHC نمونه بیوپسی مغز استخوان منطبق بر B cell ALL و یا بورکیت که از نظر CD 20 نیز مثبت باشد. ۲- تشخیص لنفوم لنفوبلاستیک و یا بورکیت بر اساس پاتولوژی و IHC مثبت از نظر CD20 می باشد
			<b>Primary CNS Lymphoma</b> در رژیم های مختلف ۶ تا ۸ مرتبه با فواصل مشخص بر حسب صلاحیت پزشک مربوطه در درمان اولیه یا عود اندیکاسیون دارد		داروی ریتوکسیماب با دوز $375 \text{ mg/m}^2$ هر ۲۱ روز ۶ تا ۸ دوره قابل تجویز است.	۱- برای تجویز ریتوکسی ماب ارائه مستندات مربوط به سیتولوژی/فلوسیتومتری و یا بافت شناسی مبنی بر لنفوم مغزی لازم است. ۲-ارایه IHC یا فلوسیتومتری مبنی بر CD20 مثبت ضروری است
			<b>TTP</b> ۱- در ترومبوتیک ترومبوسیتوپنیک پورپورا (TTP) در خط اول و دوم و در موارد عود بیماری اندیکاسیون دارد و تا ۴ نوبت قابل تجویز است. ۲- در بیماری TTP به عنوان درمان نگهدارنده در بیماران با سطح فعالیت کمتر از ۳۰ درصد آنزیم ADAMTS13 به صورت ۴ دوز هفتگی اندیکاسیون دارد.		داروی ریتوکسیماب با دوز $375 \text{ mg/m}^2$ در ۴ نوبت هفتگی تجویز می شود.	برای تجویز ریتوکسیماب در TTP ارایه گواهی نامه پزشک معالج مبنی بر تشخیص بیماری در مرحله اول و مرحله دوم ضروری است.

نام دارو	محل کاربرد دارو	افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز	انديکاسيون	کنترا انديکاسيون	دوز و تواتر مصرف دارو	شرایط تجویز
			<p><b>After Transplantation</b></p> <p>- در بیماران پس از پیوند مغز استخوان که دچار بیماری مزمن پیوند علیه میزبان شده اند و به درمان با مهار کننده کلسی نورین پاسخ نداده اند در صورت داشتن علائم مقاوم پوستی یا ریوی ریتوکسی ماب به صورت ۴ دوز هفتگی قابل تجویز است.</p>		<p>داروی ریتوکسیماب با دوز 375 mg/m<sup>2</sup> دوز ۴ نوبت هفتگی تجویز می شود.</p> <p>داروی ریتوکسیماب صرفاً زمانی که به تنهایی به کار رود، می تواند با دوز ۳۷۵mg/m<sup>2</sup> هفتگی به مدت ۴ تا ۸ دوره نیز، تجویز شود.</p>	<p>ارائه گواهی پزشک مبنی بر دارا بودن شرایط ذکر شده در این انديکاسيون ضروری است</p>
			<p><b>Cold agglutinin disease</b></p> <p>- ریتوکسی ماب به عنوان خط اول یا در عود بیماری <b>Cold agglutinin disease</b> به صورت ۴ دوز هفتگی قابل استفاده است و در همراهی با شیمی درمانی هم تا ۶ دوز قابل تجویز است</p>		<p>داروی ریتوکسیماب با دوز ۳۷۵ mg/m<sup>2</sup> هفتگی تا ۴ نوبت و یا هر ۲۱ روز در همراهی با شیمی درمانی تا ۶ نوبت تجویز می شود.</p>	<p>ارائه گواهی پزشک مبنی بر دارا بودن شرایط ذکر شده در این انديکاسيون ضروری است.</p>
			<p><b>Hairy cell leukemia</b></p> <p>- داروی ریتوکسی ماب در انواع واریانت لوسمی سلول مویی ( <b>Hairy cell leukemia</b>) در همراهی با شیمی درمانی</p>		<p>داروی ریتوکسیماب با دوز ۳۷۵ mg/m<sup>2</sup></p>	<p>ارائه گواهی پزشک مبنی بر دارا بودن شرایط ذکر شده در این انديکاسيون ضروری است.</p>

نام دارو	محل کاربرد دارو	افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز	اندیکاسیون	کنترا اندیکاسیون	دوز و تواتر مصرف دارو	شرایط تجویز
			به صورت ۴ دوز هفتگی و در انواع کلاسیک مقاوم یا عود کرده به صورت تنهایی یا همراه با شیمی درمانی به صورت ۴ تا ۸ دوز هفتگی قابل تجویز است. ۲- در صورتی که در انواع کلاسیک در خط اول کنتراندیکاسیونی جهت درمان استاندارد وجود داشته باشد در همراهی با شیمی درمانی به صورت ۴ تا ۸ دوز هفتگی قابل تجویز است		هفتگی تا ۸ نوبت تجویز می شود.	
			<b>Mixed cryoglobulinemia syndrome</b> ریتوکسی ماب در بیماران با بیماری <b>Mixed cryoglobulinemia syndrome</b> با درگیری متوسط تا شدید در زمینه هیپاتیت سی یا در بیماری اولیه با درگیری کلیه به صورت ۴ دوز هفتگی اندیکاسیون دارد.		داروی ریتوکسیماب با دوز ۳۷۵ mg/m <sup>2</sup> هفتگی تا ۴ نوبت تجویز می شود.	ارائه گواهی پزشکی مبنی بر دارا بودن شرایط ذکر شده در این اندیکاسیون ضروری است.
			<b>Post-transplant lymphoproliferative disorder</b> در همراه با کاهش داروی سرکوبگر ایمنی یا همراه با شیمی درمانی یا به صورت تنهایی تا حداکثر ۸ تا ۶ دوز با فواصل مشخص طبق صلاحدید پزشک معالج قابل تجویز است		داروی ریتوکسیماب با دوز ۳۷۵ mg/m <sup>2</sup> هفتگی تا ۴ نوبت و یا هر ۲۱ روز در همراهی با	ارائه پاتولوژی لنفوم غیر هوچکین با CD20 مثبت ضروری است.

نام دارو	محل کاربرد دارو	افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز	اندیکاسیون	کنترا اندیکاسیون	دوز و تواتر مصرف دارو	شرایط تجویز
					شیمی درمانی تا ۸ نوبت تجویز می شود.	
			<b>Hemophilia A</b> ۱- داروی ریتوکسی ماب در درمان بیماران هموفیلی مادرزادی متوسط و شدید که در اثر تجویز فاکتور ۸، مهارکننده ایجاد شده باشد، قابل تجویز است. ۲- داروی ریتوکسی ماب در درمان بیماران هموفیلی اکتسابی یا سایر مهارکننده های فاکتورهای انعقادی همراه با علائم خونریزی قابل تجویز است.		داروی ریتوکسی ماب با دوز 375 mg/m <sup>2</sup> در ۴ نوبت هفتگی تجویز می شود.	- برای تجویز ریتوکسی ماب در هموفیلی A، ارزیابی مدارک زیر ضروری است: * آزمایش سطح فاکتور کمتر از ۵ درصد * آزمایش وجود مهارکننده فاکتور ۸ به میزان حداقل ۵ بتسدا * گواهی پزشک درمانگر مبنی بر نیاز به بیمار به درمان نگهدارنده فاکتور ۸
			<b>ITP</b> داروی ریتوکسی ماب به عنوان خط دوم درمان در بیماران مبتلا به ایمنیون ترومبوسیتوپنیک پورپورا مقاوم یا وابسته به استروئید بیش از ۱۰ میلی گرم یک روز در میان قابل تجویز است		داروی ریتوکسی ماب با دوز ۳۷۵ mg/m <sup>2</sup> در ۴ نوبت هفتگی تجویز می شود.	- برای تجویز ریتوکسی ماب در ITP، ارزیابی مدارک زیر ضروری است: * گواهی پزشک درمانگر مبنی بر مقاوم بودن بیماری به کورتیکواستروئید * گواهی پزشک درمانگر مبنی بر مقاوم بودن بیماری به اسپلنکتومی * نمونه برداری مغز استخوان جهت تایید ITP مقاوم
			<b>Autoimmune Hemolytic Anemia</b>		۱- داروی ریتوکسی ماب با دوز ۳۷۵ mg/m <sup>2</sup>	۱- برای تجویز ریتوکسی ماب در آنمی همولیتیک اتوایمیون ارزیابی مدارک زیر ضروری است:

نام دارو	محل کاربرد دارو	افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز	انديکاسيون	کنترا انديکاسيون	دوز و تواتر مصرف دارو	شرایط تجویز
			<p>۱- داروی ریتوکسی ماب در ترکیب با استروئید به عنوان خط اول درمان بیماری کاربرد دارد.</p> <p>۲- داروی ریتوکسی ماب در ترکیب با استروئید در بیماران مقاوم یا وابسته به استروئید کاربرد دارد.</p>		<p>در ۴ نوبت هفتگی تجویز می شود.</p>	<p>* اثبات آنمی همولیتیک به وسیله تست کومبس مثبت</p> <p>* در موارد مقاوم به استروئید، گواهی پزشک درمانگر مبنی بر مقاوم بودن بیماری به استروئید</p> <p>* در موارد وابستگی به استروئید، گواهی پزشک درمانگر مبنی بر وابسته بودن بیماری به استروئید</p>
			<p><b>Waldensrom Macroglobulinemia</b></p> <p>در بیماری ماکروگلوبولینمی والدنشتروم مصرف ریتوکسی ماب همراه با شیمی درمانی در ۶ دوز با فواصل طبق صلاحدید پزشک معالج انديکاسيون دارد.</p>		<p>داروی ریتوکسیماب با دوز <math>375 \text{ mg/m}^2</math> هر ۲۱ روز تا ۶ توبت تجویز می شود.</p>	
			<p><b>Castleman disease</b></p> <p>-در موارد تک کانونی علامتدار و غیرقابل جراحی، قابل استفاده است.</p> <p>-در موارد چند کانونی به تنهایی یا همراه شیمی درمانی قابل تجویز است.</p> <p>-در مواردی که بیماری به خوبی کنترل نمی شود استفاده می شود.</p>		<p>داروی ریتوکسیماب با دوز <math>375 \text{ mg/m}^2</math> هر ۲۱ روز تا ۴ توبت تجویز می شود.</p>	

نام دارو	محل کاربرد دارو	افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز	اندیکاسیون	کنترا اندیکاسیون	دوز و تواتر مصرف دارو	شرایط تجویز

• اقدامات مورد نیاز قبل از تجویز دارو (اقدامات پاراکلینیک و ...)

پیش از تزریق، پایش جهت ویروس هپاتیت B توصیه می شود.

**توصیه ها :**

- این دارو با سدیم کلراید ۰٫۹٪ و دکستروز ۵٪ قابل رقیق سازی در غلظت ۱-۴ mg/ml می باشد.
- ۳۰ دقیقه قبل از تزریق Premedication به این شرح صورت گیرد: اگر استامینوفن خوراکی و ۱۰ mg کلرفنیرامین IV و گلوکوکورتیکوئید (بصورت IV یا خوراکی بر اساس نوع رژیم شیمی درمانی)
- زمانبندی توصیه شده جهت تزریق دارو جهت کنترل عوارض به شرح زیر است:

**بزرگسال:**

- تزریق اول: شروع با سرعت ۵۰ mg/h در صورت عدم واکنش، افزایش ۵۰ mg/h سرعت هر ۳۰ دقیقه تا حداکثر ۴۰۰ mg/h
- تزریق های بعدی: شروع با سرعت ۱۰۰ mg/h در صورت عدم واکنش افزایش ۱۰۰ mg/h سرعت هر ۳۰ دقیقه تا حداکثر ۴۰۰ mg/h
- تزریق Accelerated: ابتدا کورتیکواستروئید + استامینوفن + دیفن هیدرامین سپس ۲۰٪ دوز در ۳۰ دقیقه و ۸۰٪ باقیمانده در ۶۰ دقیقه تزریق شود.

**اطفال:**

پیش از تزریق: استامینوفن و آنتی هیستامین با یا بدون کورتیکواستروئید

تزریق اول: شروع با  $0.5 \text{ mg/kg/h}$  (تا حداکثر  $50 \text{ mg/h}$  برای ۱ ساعت) در صورت عدم واکنش افزایش سرعت هر  $30$  دقیقه  $0.5 \text{ mg/kg/h}$  تا حداکثر  $400 \text{ mg/h}$

تزریق های بعدی: شروع با  $1 \text{ mg/kg/h}$  (تا حداکثر  $100 \text{ mg/h}$  برای ۱ ساعت) در صورت عدم واکنش افزایش سرعت هر  $30$  دقیقه  $1 \text{ mg/kg/h}$  تا حداکثر  $400 \text{ mg/h}$