

лет) и 16 подростков (от 12 до <18 лет). Площадь поверхности тела была значимой ковариатой, влияющей на фармакокинетику ритуксимаба.

Показания к применению

Неходжкинская лимфома

Рецидивирующая или химиоустойчивая В-клеточная, CD20-положительная неходжкинская лимфома низкой степени злокачественности или фолликулярная лимфома у взрослых пациентов.

Фолликулярная лимфома III-IV стадии в комбинации с химиотерапией у ранее нелеченных взрослых пациентов.

Фолликулярная лимфома в качестве поддерживающей терапии после ответа на индукционную терапию у взрослых пациентов.

CD20-положительная диффузная В-крупноклеточная неходжкинская лимфома в комбинации с химиотерапией по схеме СНОР у взрослых пациентов.

Распространенная CD20-положительная диффузная В-крупноклеточная лимфома, лимфома Беркитта/лейкоз Беркитта (зрелый В-клеточный острый лейкоз) или Беркиттоподобная лимфома в комбинации с химиотерапией у ранее нелеченных пациентов детского возраста (≥ 6 месяцев до <18 лет).

Хронический лимфолейкоз

Хронический лимфолейкоз в комбинации с химиотерапией у пациентов, ранее не получавших стандартную терапию.

Рецидивирующий или химиоустойчивый хронический лимфолейкоз в комбинации с химиотерапией.

Ревматоидный артрит

Среднетяжелый и тяжелый ревматоидный артрит (активная форма) у взрослых в комбинации с метотрексатом при непереносимости или неадекватном ответе на текущие режимы терапии, включающие один или более ингибиторов фактора некроза опухолей (ФНО- α), в том числе для торможения рентгенологически доказанной деструкции суставов.

Гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера) и микроскопический полиангиит

Тяжелые формы активного гранулематоза с полиангиитом (гранулематоза Вегенера) и микроскопического полиангиита у взрослых в комбинации с глюкокортикостероидами.

Тяжелые формы активного гранулематоза с полиангиитом (гранулематоза Вегенера) и микроскопического полиангиита у пациентов детского возраста (≥ 2 лет до <18 лет) в комбинации с глюкокортикостероидами для индукции ремиссии.

Пузырчатка обыкновенная (*Pemphigus vulgaris*)

Пузырчатка обыкновенная средней или тяжелой степени тяжести.

Противопоказания

Гиперчувствительность к ритуксимабу, любому компоненту препарата или к белкам мыши.

Острые тяжелые инфекционные заболевания.

Выраженный первичный или вторичный иммунодефицит.

Детский возраст до 6 месяцев для пациентов с В-клеточной неходжжинской лимфомой.

Детский возраст до 2 лет для пациентов с гранулематозом с полиангиитом (гранулематозом Вегенера) и микроскопическим полиангиитом.

Детский возраст до 18 лет для пациентов с неходжжинской лимфомой (за исключением CD20-положительной диффузной В-крупноклеточной лимфомы, лимфомы Беркитта/лейкоза Беркитта (зрелого В-клеточного острого лейкоза) или Беркиттоподобной лимфомы), хроническим лимфолейкозом, ревматоидным артритом и пузырчаткой обыкновенной (эффективность и безопасность не установлены).

Беременность и период грудного вскармливания.

Тяжелая сердечная недостаточность (класс IV по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA)) или тяжелое, неконтролируемое заболевание

сердца при ревматоидном артрите, гранулематозе с полиангиитом, микроскопическом полиангиите и пузырчатке обыкновенной.

С осторожностью

Дыхательная недостаточность в анамнезе или опухолевая инфильтрация легких; число циркулирующих злокачественных клеток >25 тыс/мкл или высокая опухолевая нагрузка; нейтропения (менее 1.5 тыс/мкл), тромбоцитопения (менее 75 тыс/мкл); хронические инфекции.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Фертильность

Доклинических исследований фертильности не проводилось.

Контрацепция

В период лечения и в течение 12 месяцев после окончания лечения препаратом Мабтера® женщины детородного возраста должны использовать эффективные методы контрацепции.

Беременность

Иммуноглобулины G (IgG) способны проникать через плацентарный барьер.

Уровень В-клеток у новорожденных при назначении препарата Мабтера® женщинам во время беременности не изучался.

У некоторых новорожденных, матери которых получали ритуксимаб во время беременности, наблюдались временное истощение пула В-клеток и лимфоцитопения. В связи с этим препарат Мабтера® не следует назначать беременным женщинам, если только возможные преимущества терапии не превышают потенциальный риск.

Грудное вскармливание

Иммуноглобулины класса IgG, циркулирующие в крови матери, выделяются с грудным молоком; сообщалось также, что ритуксимаб в низких концентрациях выделяется с грудным молоком. Принимая во внимание, что клиническое значение полученных данных для младенцев неизвестно, препарат Мабтера® не следует применять в период грудного вскармливания и в течение 12 месяцев после терапии препаратом Мабтера®.

Способ применения и дозы

Препарат Мабтера® должен вводиться квалифицированным медицинским персоналом. Препарат предназначен для введения как в амбулаторно-поликлинических, так и в стационарных условиях.

Препарат Мабтера® в лекарственной форме «концентрат для приготовления раствора для инфузий» не предназначен для подкожного введения!

Премедикация и профилактические препараты

Перед каждым применением препарата Мабтера® всегда необходимо проводить премедикацию, включающую антипиретик и антигистаминный препарат (например, парацетамол и дифенгидрамин).

В случае применения препарата Мабтера® у взрослых пациентов с хроническим лимфолейкозом и неходжкинской лимфомой не в комбинации с химиотерапией, содержащей глюкокортикостероиды, в состав премедикации также входят глюкокортикостероиды.

У пациентов детского возраста с неходжкинской лимфомой премедикация парацетамолом и антигистаминным препаратом (дифенгидрамин или его аналог) должна быть проведена за 30-60 минут до начала каждой в/в инфузии препарата Мабтера®.

Кроме того, пациенты также будут получать преднизолон в рамках 1 курса циклофосфида, винкристина, преднизолона, доксорубина, метотрексата (COPADM) во время первого в/в введения препарата Мабтера®.

В рамках 2 курса COPADM и последующих курсов препарата Мабтера®, цитарабина, этопозиды, преднизолон не вводится во время в/в введения препарата Мабтера® (таблица 4).

С целью снижения риска возникновения синдрома лизиса опухоли у пациентов с хроническим лимфолейкозом рекомендуется профилактическое обеспечение адекватной гидратации и введение урикостатилов за 48 часов до начала терапии.

С целью снижения частоты и тяжести острых инфузионных реакций и/или синдрома высвобождения цитокинов у пациентов с хроническим лимфолейкозом и содержанием лимфоцитов $>25 \times 10^9/\text{л}$ рекомендуется в/в введение преднизона/преднизолона в дозе 100 мг непосредственно перед введением препарата Мабтера®.

Пациентам с ревматоидным артритом, пузырьчаткой обыкновенной, гранулематозом с полиангиитом (гранулематозом Вегенера) или микроскопическим полиангиитом следует проводить премедикацию метилпреднизолоном в дозе 100 мг в/в за 30 мин до начала каждой инфузии препарата Мабтера® для уменьшения частоты и тяжести инфузионных реакций.

Взрослым пациентам с гранулематозом с полиангиитом (гранулематозом Вегенера) или микроскопическим полиангиитом рекомендуется вводить метилпреднизолон в дозе 1000 мг/сут в течение 1-3 дней до первой инфузии препарата Мабтера® (последнюю дозу метилпреднизолона можно ввести в день проведения первой инфузии препарата Мабтера®). Затем вводят преднизолон в дозе 1 мг/кг/сут перорально (но не более 80 мг/сут с максимально быстрым снижением дозы согласно клинической необходимости) во время и после завершения 4 недельного индукционного курса терапии препаратом Мабтера®.

Во время и после завершения терапии препаратом Мабтера® у взрослых пациентов с гранулематозом с полиангиитом (гранулематозом Вегенера) или микроскопическим полиангиитом или с пузырьчаткой обыкновенной рекомендуется проведение профилактики пневмоцистной пневмонии (вызываемой *Pneumocystis jirovecii*) согласно локальным клиническим рекомендациям.

У детей старше 2 лет с гранулематозом с полиангиитом (гранулематозом Вегенера) или микроскопическим полиангиитом перед первой в/в инфузией препарата Мабтера® следует провести терапию метилпреднизолоном в/в в дозе 30 мг/кг/сут (но не более 1 г/сут) в течение 3 дней для терапии тяжелых симптомов васкулита. Перед первой инфузией препарата Мабтера® пациент может получить до 3 дополнительных суточных доз (30 мг/кг) метилпреднизолона в/в.

После окончания в/в введения метилпреднизолона пациенты должны получать пероральный преднизолон в дозе 1 мг/кг/сут (но не более 60 мг/сут) с максимально быстрым снижением дозы последнего согласно клинической необходимости (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакодинамика»).

До и после завершения терапии препаратом Мабтера® у детей старше 2 лет с гранулематозом с полиангиитом (гранулематозом Вегенера) или микроскопическим полиангиитом рекомендуется проведение профилактики пневмоцистной пневмонии (вызываемой *Pneumocystis jirovecii*) в зависимости от ситуации.

Стандартный режим дозирования

Перед применением препарата Мабтера® следует внимательно ознакомиться с инструкцией и убедиться, что лекарственная форма препарата («концентрат для приготовления раствора для инфузий» или «раствор для подкожного введения») и дозировка соответствуют назначенным пациенту.

Неходжкинская лимфома

Неходжкинская лимфома низкой степени злокачественности или фолликулярная лимфома у взрослых пациентов

Комбинированная терапия

У ранее нелеченных пациентов или пациентов с рецидивирующей/химиоустойчивой фолликулярной лимфомой рекомендуемая доза препарата Мабтера® в комбинации с химиотерапией в рамках индукционной терапии составляет $375 \text{ мг}/\text{м}^2$ площади поверхности тела на цикл, продолжительность терапии до 8 циклов.

Препарат Мабтера® следует вводить в день 1 каждого цикла химиотерапии после в/в введения глюкокортикостероида в качестве компонента терапии при необходимости.

Поддерживающая терапия

- *Ранее нелеченные пациенты с фолликулярной лимфомой*

Для поддерживающей терапии у пациентов с ранее нелеченной фолликулярной лимфомой, ответивших на индукционную терапию, рекомендуемая доза препарата Мабтера® составляет 375 мг/м² площади поверхности тела 1 раз в 2 месяца (начиная через 2 месяца после последней дозы индукционной терапии) до прогрессирования заболевания или максимально допустимого периода применения 2 года (всего 12 инфузий).

- *Пациенты с рецидивирующей/химиоустойчивой фолликулярной лимфомой*

Для поддерживающей терапии у пациентов с рецидивирующей/химиоустойчивой фолликулярной лимфомой, ответивших на индукционную терапию, рекомендуемая доза препарата Мабтера® составляет 375 мг/м² площади поверхности тела 1 раз в 3 месяца (начиная через 3 месяца после последней дозы индукционной терапии) до прогрессирования заболевания или достижения максимально допустимого периода применения 2 года (всего 8 инфузий).

Монотерапия

- *Пациенты с рецидивирующей/химиоустойчивой фолликулярной лимфомой*

У взрослых пациентов с фолликулярной лимфомой III-IV стадии, резистентной к химиотерапии или находящейся в стадии второго либо последующего рецидива после химиотерапии, рекомендуемая доза препарата Мабтера® в рамках индукционной монотерапии составляет 375 мг/м² площади поверхности тела в виде в/в инфузии 1 раз в неделю, в течение 4 недель.

При повторном лечении препаратом Мабтера® в рамках монотерапии у пациентов, которые ответили на предшествующую монотерапию препаратом Мабтера® по поводу рецидивирующей/химиоустойчивой фолликулярной лимфомы, рекомендуемая доза составляет 375 мг/м² площади поверхности тела в виде в/в инфузии 1 раз в неделю, в течение 4 недель (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакодинамика»).

Диффузная В-крупноклеточная неходжкинская лимфома у взрослых пациентов

Препарат Мабтера® следует применять в комбинации с химиотерапией по схеме СНОР. Рекомендуемая доза препарата Мабтера® составляет 375 мг/м² площади поверхности тела в день 1 каждого цикла химиотерапии после в/в введения глюкокортикостероида по схеме СНОР, всего 8 циклов. Безопасность и эффективность препарата Мабтера®, применяемого в комбинации с другими схемами химиотерапии при диффузной В-крупноклеточной неходжкинской лимфоме, не установлены.

Коррекция дозы в ходе терапии

Не рекомендуется снижать дозу препарата Мабтера®. Если препарат Мабтера® вводится в комбинации с химиотерапией, снижение дозы химиотерапевтических лекарственных средств проводят в соответствии со стандартными рекомендациями.

Хронический лимфолейкоз

В комбинации с химиотерапией (у пациентов, ранее не получавших стандартную терапию и при рецидивирующем/химиоустойчивом лимфолейкозе) рекомендуемая доза препарата Мабтера® составляет 375 мг/м² площади поверхности тела в день 0 первого цикла, затем 500 мг/м² площади поверхности тела в день 1 каждого последующего цикла, всего 6 циклов. Химиотерапию проводят после в/в введения препарата Мабтера®.

Ревматоидный артрит

Курс лечения препаратом Мабтера® состоит из двух в/в инфузий по 1000 мг. Рекомендуемая доза препарата Мабтера® составляет 1000 мг в виде в/в инфузии, вторая в/в инфузия 1000 мг проводится через 2 недели.

Необходимость в повторных курсах терапии рекомендуется оценивать через 24 недели после предыдущего курса. Повторное применение проводится в случае наличия остаточной

активности заболевания, в ином случае повторное лечение необходимо отложить до возобновления активности заболевания.

Согласно доступным данным, клинический ответ обычно достигается в течение 16-24 недель после начального курса терапии. Следует с осторожностью рассматривать продолжение лечения у пациентов без признаков терапевтического эффекта в пределах данного периода времени.

Гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера) и микроскопический полиангиит *Индукция ремиссии у взрослых пациентов*

У взрослых пациентов с гранулематозом с полиангиитом (гранулематозом Вегенера) и микроскопическим полиангиитом рекомендуемая доза препарата Мабтера® в рамках терапии индукции ремиссии составляет 375 мг/м² площади поверхности тела в виде в/в инфузии 1 раз в неделю в течение 4 недель (всего 4 инфузии).

Поддерживающая терапия у взрослых пациентов

После индукции ремиссии препаратом Мабтера® поддерживающую терапию взрослых пациентов с гранулематозом с полиангиитом (гранулематозом Вегенера) и микроскопическим полиангиитом следует начинать не ранее, чем через 16 недель после предыдущего введения препарата Мабтера®.

После индукции ремиссии другими иммуносупрессантами в соответствии со стандартами лечения, поддерживающую терапию препаратом Мабтера® следует начинать в течение 4 недельного периода после достижения ремиссии.

Препарат Мабтера® следует вводить в виде двух в/в инфузий по 500 мг с интервалом в 2 недели, с последующим введением в/в инфузии 500 мг каждые 6 месяцев. После достижения ремиссии (отсутствия клинических признаков и симптомов) пациенты должны получать препарат Мабтера® на протяжении как минимум 24 месяцев. У пациентов с более высоким риском рецидива лечащий врач должен рассмотреть возможность более продолжительного периода проведения поддерживающей терапии препаратом Мабтера® – до 5 лет.

Пузырчатка обыкновенная

Рекомендуемый режим дозирования препарата Мабтера® для лечения пузырчатки обыкновенной составляет 1000 мг в виде в/в инфузии, затем через 2 недели проводят вторую в/в инфузию 1000 мг в комбинации с терапией глюкокортикостероидами с постепенным снижением дозы последних.

Поддерживающая терапия

Поддерживающую инфузию препарата Мабтера® в дозе 500 мг в/в следует проводить на 12 и 18 месяц терапии, затем каждые 6 месяцев, основываясь на оценке клинической ситуации.

Применение в случае рецидива

В случае рецидива пациенты могут получать 1000 мг препарата Мабтера® в/в. Лечащему врачу следует рассмотреть необходимость возобновления терапии глюкокортикостероидами или увеличения их дозы на основании оценки клинической ситуации.

Последующие инфузии препарата Мабтера® следует начинать не ранее чем через 16 недель после предыдущего введения препарата.

Особые группы пациентов

Пациенты детского возраста

В-клеточная неходжкинская лимфома

У пациентов детского возраста ≥ 6 месяцев до < 18 лет с ранее нелеченной распространенной CD20-положительной диффузной В-крупноклеточной лимфомой, лимфомой Беркитта/лейкозом Беркитта (зрелым В-клеточным острым лейкозом) или Беркиттоподобной лимфомой препарат Мабтера® должен применяться в комбинации с системной Lymphome Malin B (LMB) химиотерапией.

Всего шесть в/в инфузий препарата Мабтера® будут добавлены к индукционным курсам химиотерапии COPDAM1 и COPDAM2 и двум консолидационным курсам цитарабина и

метотрексата (СУМ)/цитарабина и этопозиды (СУВЕ), по два во время каждого из двух индукционных курсов и по одному во время каждого из двух консолидационных курсов (см. таблицы 4 и 5). Рекомендуемая доза препарата Мабтера® составляет 375 мг/м² площади поверхности тела в виде в/в инфузии.

Таблица 4. Доза препарата Мабтера® у пациентов детского возраста с неходжкинской лимфомой.

Цикл	День терапии	Особенности применения
Предварительная фаза (COP)	Препарат Мабтера® не вводится	-
1 курс индукционной терапии (COPDAM1)	День минус 2 (соответствует 6 дню предварительной фазы) 1 инфузия препарата Мабтера®	Во время 1 курса индукционной терапии преднизолон назначается в составе курса химиотерапии и должен вводиться перед введением препарата Мабтера®
	День 1 2 инфузия препарата Мабтера®	Препарат Мабтера® вводится через 48 часов после первой инфузии препарата Мабтера®
2 курс индукционной терапии (COPDAM2)	День минус 2 3 инфузия препарата Мабтера®	Во время 2 курса индукционной терапии преднизолон не назначается при введении препарата Мабтера®
	День 1 4 инфузия препарата Мабтера®	Препарат Мабтера® вводится через 48 часов после введения третьей инфузии препарата Мабтера®
1 курс консолидационной терапии (СУМ/СУВЕ)	День 1 5 инфузия препарата Мабтера®	Преднизолон не назначается при введении препарата Мабтера®
2 курс консолидационной терапии (СУМ/СУВЕ)	День 1 6 инфузия препарата Мабтера®	Преднизолон не назначается при введении препарата Мабтера®
1 курс поддерживающей терапии (M1)	Дни с 25 по 28 2 курса консолидационной терапии (СУВЕ) Препарат Мабтера® не вводится	Начинается, когда после 2 курса консолидационной терапии (СУВЕ) в периферической крови значение АЧН $>1.0 \times 10^9/\text{л}$, а тромбоцитов $>100 \times 10^9/\text{л}$
2 курс поддерживающей терапии (M2)	День 28 1 курса поддерживающей терапии (M1) Препарат Мабтера® не вводится	-
АЧН – абсолютное число нейтрофилов; COP – циклофосфамид, винкристин, преднизолон; COPDAM – циклофосфамид, винкристин, преднизолон, доксорубицин, метотрексат; СУМ – цитарабин, метотрексат;		