

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства
КОПЕГУС

1. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ

Рибавирин / Ribavirin

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
от 30.07.2015 № 781

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 200 мг рибавирина.

Полный перечень вспомогательных веществ смотрите в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки овальной формы от светло-розового до розового цвета с надписью «RIB 200» с одной стороны и «ROCHE» с другой стороны.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1 Показания к применению**

Копегус показан в комбинации с другими лекарственными средствами для лечения хронического гепатита С (ХГС).

4.2 Режим дозирования и способ применения

Лечение должен начинать и контролировать врач с опытом лечения пациентов с гепатитом С.

Ознакомьтесь с инструкцией к применению лекарственных средств, применяющихся в комбинации с препаратом Копегус для лечения хронического гепатита С.

Способ применения

Копегус таблетки, покрытые пленочной оболочкой, следует принимать внутрь в два приема во время еды (утром и вечером). Поскольку существует возможность тератогенного действия рибавирина, таблетки нельзя разламывать или крошить.

Режим дозирования

Доза препарата Копегус рассчитывается на основании массы тела пациента, генотипа вируса и лекарственного средства, применяемого в комбинации с препаратом Копегус (см. Таблицу 1). Таблетки Копегус назначаются внутрь каждый день в 2 приема (утром и вечером) во время приема пищи.

Таблица 1. Рекомендации по режиму дозирования препарата Копегус в зависимости от лекарственного средства, применяемого в комбинации

Лекарственное средство, применяемое в комбинации с препаратом Копегус	Суточная доза препарата Копегус	Количество таблеток 200/400 мг
Прямые противовирусные агенты (DAA)	<75кг = 1000мг	5 x 200 мг (2 утром, 3 вечером)
	≥75 кг = 1200 мг	6 x 200 мг (3 утром, 3 вечером)
PegIFN alfa-2a совместно с DAA	<75кг = 1000мг	5 x 200 мг (2 утром, 3 вечером)
	<75 кг = 1200 мг	6 x 200 мг (3 утром, 3 вечером)
PegIFN alfa-2a совместно с DAA	Генотип 2/3 ранее не получавшие лечение Генотип 2/3/4 с	

	коинфекцией ВИЧ 800мг	4 x 200 мг (2 утром, 2 вечером) или 2 x 400 мг (1 утром, 1 вечером)
	Генотип 1/4 Генотип 2/3 ранее получавшие лечение Генотип 1с коинфекцией ВИЧ <75кг = 1000мг ≥75 кг = 1200 мг	5 x 200 мг (2 утром, 3 вечером) 6 x 200 мг (3 утром, 3 вечером)
IFN alfa-2a <i>без DAA</i>	<75кг = 1000 мг ≥75 кг = 1200 мг	5 x 200 мг (2 утром, 3 вечером) 6 x 200 мг (3 утром, 3 вечером)
PegIFN alfa-2b <i>с или без DAA</i>	<65кг = 800 мг 65-80кг = 1000 мг 81-105кг = 1200 мг >105кг = 1400 мг	4x 200мг (2 утром, 2 вечером) или 2 x 400 (1 утром, 1 вечером) 5 (2 утром, 3 вечером) 6 (3 утром, 3 вечером) 7 (3 утром, 4 вечером)

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Длительность терапии

Длительность терапии зависит от лекарственного средства, используемого в комбинации с препаратом Копегус, от генотипа вируса, от статуса ко-инфицирования, от наличия или отсутствия противовирусной терапии в анамнезе, от ответа на терапию. Ознакомьтесь с инструкцией к применению лекарственного средства, применяемого в комбинации с препаратом Копегус.

Изменение режима дозирования при развитии побочных реакций

Изменение режима дозирования препарата Копегус зависит от лекарственного средства, применяемого в комбинации. Если у пациента имеется серьезная побочная реакция, потенциально связанная с приемом рибавирина, должна быть произведена коррекция дозы или отмена рибавирина, до тех пор, пока проявления нежелательной реакции не исчезнут или не уменьшится их выраженность. Таблица 2 содержит руководство по коррекции дозировки рибавирина или его отмены в зависимости от значений показателя гемоглобина и состояния сердечно – сосудистой системы.

Таблица 2. Рекомендации по проведению коррекции доз при развитии анемии на фоне терапии

<u>Лабораторные показатели</u>	Снизить дозу препарата Копегус до [1], [2], если:	Отменить Копегус, если:
Уровень гемоглобина у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями без	< 10 г/дл	< 8,5 г/дл

Уровень гемоглобина у пациентов со стабильным течением сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе	у со в	снижение гемоглобина на ≥ 2 г/дл в течение любого 4-недельного периода во время лечения (постоянное снижение дозы)	< 12 г/дл, несмотря на снижение дозы в течение 4 недель
		СОГЛАСОВАНО МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь	

[1] Пациенты, получающие дозировки 1000мг (<75кг) или 1200мг (>75кг).

Доза препарата Копегус должна быть снижена до 600 мг в сутки (распределение в течение суток - одна таблетка 200 мг утром и 2 таблетки 200 мг вечером). При обратном развитии нежелательной реакции пациент продолжает прием препарата Копегус в дозе 600 мг; в последующем доза может быть увеличена до 800 мг по решению лечащего врача. Дальнейшее, свыше 800 мг, повышение дозы в данном случае не рекомендуется.

[2] Пациенты, получающие дозировки 800мг (<65кг)-1000мг (65-80кг)-1200мг (81-105кг) или 1400мг (>105кг). Первое снижение дозы препарата Копегус составляет 200 мг в сутки (за исключением пациентов, получающих 1400 мг, у них доза препарата Копегус должна быть снижена на 400 мг). При необходимости, в последующем можно снизить дозу препарата Копегус еще на 200 мг в сутки. Пациенты, у которых доза препарата Копегус снижена до 600 мг/сутки, должны получать одну капсулу 200 мг утром и две капсулы по 200 мг вечером.

Обратитесь также к инструкциям по применению пегинтерферона альфа или интерферона альфа для принятия решения об изменении дозы/отмены препарата в случае, если серьезная побочная реакция может быть связана с приемом этих препаратов.

Особые группы пациентов

Применение при почечной недостаточности. Рекомендованные режимы дозирования рибавирина (в зависимости от массы тела, с разграничительным порогом массы тела, составляющим 75 мг) при применении у пациентов с почечной недостаточностью приводят к повышению плазменной концентрации рибавирина. Суточная доза препарата Копегус должна быть снижена у пациентов с клиренсом креатинина, равным или менее чем 50 мл/мин, как показано в Таблице 3 (см. также раздел 5.2)

Таблица 3. Коррекция дозы у пациентов с почечной недостаточностью

Клиренс креатинина	Суточная дозировка препарата Копегус
От 30 до 50 мл/мин	Альтернативный режим дозирования, 200 и 400 мг через сутки
Менее чем 30 мл/мин	200 мг/сутки
Пациенты на гемодиализе	200 мг/сутки

Терапию следует начинать (или продолжать, если поражение почек развилось на фоне проводимой терапии) с тщательным наблюдением и интенсивным мониторингом уровня гемоглобина, и с принятием мер по коррекции терапии, при необходимости, на протяжении всего периода лечения (см. раздел 4.4).

При развитии тяжелых нежелательных реакций или выявлении патологических изменений со стороны лабораторных тестов Копегус следует отменить, если это является необходимым и целесообразным, до тех пор, пока проявления нежелательной реакции не исчезнут или не уменьшатся. Если непереносимость сохраняется после возобновления приема препарата Копегус, терапию препаратом Копегус следует прекратить. Данных о пациентах детского возраста с почечной недостаточностью нет.

Применение при печеночной недостаточности. Функция печени не влияет на фармакокинетику рибавирина (смотрите раздел 5.2). Поэтому коррекцию дозы пациентам с печеночной недостаточностью препарата Копегус проводить не требуется.

Применение у пациентов в возрасте старше 65 лет. Значимого влияния возраста на фармакокинетику рибавирина не выявлено. Однако, как и для пациентов более молодого возраста, перед применением препарата Копегус следует провести

исследование функции почек.

Применение у пациентов в возрасте до 18 лет. В связи с недостаточностью данных по безопасности и эффективности применения комбинации с другими препаратами для лечения гепатита С у детей и подростков (младше 18 лет) лечение препаратом Копегус не рекомендуется. Данные по безопасности и эффективности комбинации с пегинтерфероном альфа-2а у детей и подростков (в возрасте 6-18 лет) ограничены (смотрите раздел 5.1). В каждом отдельном случае требуется тщательная оценка соотношения польза/риск при принятии решения о назначении препарата Копегус пациентам детского возраста (см. раздел 4.4).

4.3 Противопоказания

Применение препарата Копегус противопоказано в следующих случаях:

- повышенная чувствительность к рибавирину или одному из вспомогательных веществ, указанных в разделе 6.1;
- беременность (смотрите раздел 4.4). Лечение препаратом Копегус может быть начато только после получения отрицательного теста на беременность непосредственно перед началом терапии;
- период кормления грудью (смотрите раздел 4.6);
- тяжелое сердечно-сосудистое заболевание в анамнезе, в том числе нестабильное и неконтролируемое сердечно-сосудистое заболевание в течение предыдущих шести месяцев;
- гемоглинопатии (например, талассемия, серповидно-клеточная анемия);

Изучите также инструкции по применению лекарственных средств, применяемых в комбинации с препаратом Копегус, в частности, противопоказания к применению этих лекарственных средств.

4.4 Особые указания и меры предосторожности

Копегус не должен применяться в виде монотерапии.

Комбинированная терапия рибавирином и (пег)интерфероном альфа

Тяжелые нежелательные реакции, сопряженные с применением комбинированной терапии рибавирином и (пег)интерфероном альфа включают:

- Тяжелые психиатрические и неврологические нежелательные эффекты (депрессия, суицидальные мысли, суицидальные попытки, агрессивное поведение и т.д.);
- Тяжелые нарушения со стороны органа зрения;
- Дентальные нарушения и нарушения со стороны пародонта;
- Задержка роста у детей и подростков, в некоторых случаях необратимое.

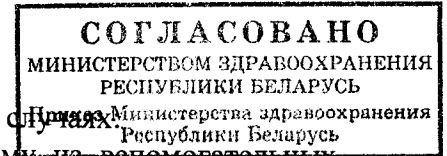
Пожалуйста, перед началом терапии обратитесь к инструкции по применению (пег)интерферона альфа за рекомендациями по мониторингу и лечению нежелательных реакций.

Риск тератогенного действия. Смотрите раздел 4.6.

Перед началом лечения рибавирином врач должен предоставить пациенту полную информацию о риске тератогенного действия препарата, необходимости применения надежной и постоянной контрацепции во время курса терапии, о возможной неэффективности методов контрацепции и возможных последствиях при наступлении беременности во время лечения. За информацией о лабораторном мониторинге беременности, пожалуйста, обратитесь к пункту «Лабораторные показатели».

Канцерогенность. В некоторых исследованиях генотоксичности *in vivo* и *in vitro* рибавирин проявил мутагенное действие. Потенциальное канцерогенное действие рибавирина не исключено (смотрите раздел 5.3).

Гемолиз и сердечно-сосудистая система. Снижение уровня гемоглобина менее 10 г/дл наблюдалось у 15 % пациентов, получавших лечение в течение 48 недель препаратом Копегус в дозе 1000/1200 мг в комбинации с пегинтерфероном альфа-2а и у 19 %



пациентов – в комбинации с интерфероном альфа-2а. При совместном применении препарата Копегус в дозе 800 мг и пегинтерферона альфа-2а в течение 24 недель у 3 % пациентов уровень гемоглобина снизился менее 10 г/дл. Риск развития анемии выше у женщин. Хотя рибавирин не оказывает непосредственного воздействия на сердечно-сосудистую систему, анемия, возникающая на фоне терапии препаратом Копегус, может ухудшать сердечную функцию и/или способствовать обострению симптомов ишемической болезни сердца. Поэтому Копегус следует с осторожностью применять у пациентов с заболеваниями сердца в анамнезе. До начала лечения следует оценить состояние сердечно-сосудистой системы, а в процессе лечения - осуществлять клинический мониторинг; при ухудшении функции сердца лечение следует прекратить (смотрите раздел 4.2). Пациенты с застойной сердечной недостаточностью в анамнезе, инфарктом миокарда и/или аритмиями (в том числе в анамнезе) должны находиться под тщательным наблюдением. Пациентам с патологией сердца рекомендуется проводить электрокардиографию до лечения и во время курса терапии. Сердечные аритмии (преимущественно наджелудочковые), как правило, отвечают на стандартное лечение, однако может возникнуть необходимость в прекращении терапии.

В литературе имеются сведения о развитии панцитопении и угнетении костного мозга в течение от 3 до 7 недель после одновременного применения рибавирина и пегинтерферона с азатиоприном. Наблюдалась обратимость указанных проявлений миелотоксичности к 4-6 неделе после отмены противовирусной терапии ВГС и одновременного приема азатиоприна. Проявления миелотоксичности не возобновлялись после продолжения лечения отдельно каждым из препаратов (смотрите раздел 4.5).

Использование препарата Копегус в сочетании с пегинтерфероном альфа-2а для лечения пациентов с хроническим гепатитом С, предшествующее лечение у которых было неэффективным и лечение которых было прервано в связи с проявлением гематологических нежелательных явлений, в достаточной мере не изучалось. При решении вопроса о повторном лечении таких пациентов следует тщательно оценить риск и пользу.

Реакция острой гиперчувствительности. При развитии острой реакции гиперчувствительности (например, в виде крапивницы, ангионевротического отека, бронхоспазма, анафилаксии) препарат Копегус следует немедленно отменить и назначить соответствующее медикаментозное лечение. Преходящая сыпь отмены лечения не требует.

Функция печени. При развитии признаков печеночной декомпенсации, лечение препаратом Копегус в комбинации с другими препаратами следует прекратить. При прогрессирующем и клинически значимом повышении уровня АЛТ, несмотря на снижение дозы, или при одновременном повышении уровня прямого билирубина лечение следует также отменить.

Нарушение функции почек. Фармакокинетика рибавирина меняется у пациентов с нарушением функции почек в связи со снижением клиренса. Поэтому перед применением препарата Копегус у всех пациентов рекомендуется исследовать функцию почек, при этом желательно ее оценивать по клиренсу креатинина. При применении рибавирина у пациентов с уровнем креатинина в плазме крови более 2 мг/дл или клиренсом креатинина менее 50 мл/мин наблюдается значительное повышение концентрации препарата в плазме крови, поэтому рекомендуется коррекция дозы препарата Копегус у этих пациентов (смотрите разделы 4.2 и 5.2). Следует тщательно контролировать уровень гемоглобина во время лечения и в случае необходимости применять корректирующие меры (смотрите раздел 4.2).

Трансплантация. Безопасность и эффективность лечения пегинтерфероном альфа-2а и препаратом Копегус у пациентов, перенесших пересадку печени и других органов, не установлена. При лечении пегинтерфероном альфа-2а в режиме монотерапии или в

комбинации с препаратом Копегус сообщалось о случаях отторжения трансплантата печени и почки.

Сочетанная инфекция ВИЧ-ВГС. Пожалуйста, обратитесь к соответствующим инструкциям по применению антиретровирусных лекарственных препаратов, которые назначаются совместно с терапией ВГС, в целях ознакомления, в т.ч. с тактикой лечения токсических эффектов, которые специфичны для каждого препарата и могут совпадать с таковыми при приеме с рибавирином и другими препаратами. В исследовании NR15961 у пациентов, получавших терапию ставудином совместно с интерфероном и рибавирином или без него, частота возникновения панкреатита и/или лактоцидоза составила 3 % (12/398).

Пациенты с сочетанной ВИЧ-инфекцией и хроническим гепатитом С, получающие высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ), могут подвергаться повышенному риску развития тяжелых нежелательных реакций (например, лактатацидоза, периферической невропатии, панкреатита).

Пациенты с сочетанной инфекцией и прогрессирующим циррозом, получающие ВААРТ, при лечении препаратом Копегус в комбинации с интерферонами также могут подвергаться повышенному риску развития печеночной декомпенсации, иногда со смертельным исходом. Исходными факторами риска печеночной декомпенсации у пациентов с сочетанной инфекцией и циррозом могут быть: повышенный уровень сывороточного билирубина, сниженный уровень гемоглобина, повышенные показатели щелочной фосфатазы или пониженный уровень тромбоцитов, и лечение диданозином (ddI). Поэтому следует соблюдать осторожность при добавлении пегинтерферона альфа-2а и препарата Копегус к ВААРТ (смотрите раздел 4.5).

Одновременное применение рибавирина и зидовудина не рекомендуется из-за повышенного риска развития анемии (смотрите раздел 4.5).

Во время лечения пациентов с сочетанной инфекцией необходимо тщательно наблюдать за признаками и симптомами печеночной декомпенсации (включая асцит, энцефалопатию, кровотечение из варикозно-расширенных вен, нарушение синтетической функции печени; т. е., когда показатель баллов 7 и выше по шкале Чайлд-Пью). Показатель по шкале Чайлд-Пью не всегда достоверно отражает наличие печеночной декомпенсации и может меняться под влиянием факторов, связанных с лечением (т. е. непрямой гипербилирубинемией, гипоальбуминемией). При развитии у пациентов печеночной декомпенсации лечение препаратом Копегус в комбинации с другими препаратами следует немедленно отменить.

Одновременное назначение препарата Копегус и диданозина не рекомендуется в связи с риском митохондриальной токсичности (смотрите раздел 4.5). Также необходимо избегать одновременного назначения препарата Копегус и ставудина с целью снижения риска перекрестной митохондриальной токсичности.

Лабораторные анализы. До начала терапии все пациенты должны пройти стандартные гематологические и биохимические анализы крови (общий анализ крови (ОАК), уровень тромбоцитов, электролиты, глюкоза, сывороточный креатинин, функциональные пробы печени, уровень мочевой кислоты). До начала комбинированной терапии с использованием препарата Копегус следующие значения лабораторных показателей могут считаться допустимыми:

Гемоглобин: ≥ 12 г/дл (у женщин); ≥ 13 г/дл (у мужчин)

Недостаточно данных по эффективности и безопасности при проведении терапии у пациентов с сочетанной ВИЧ-ВГС и количеством CD4+ лимфоцитов менее 200 клеток/мкл. Поэтому следует соблюдать осторожность при назначении комбинированного лечения пациентов с низким уровнем CD4+ лимфоцитов.

Лабораторные показатели следует оценивать на 2 и 4 неделе терапии, затем – периодически, по мере необходимости.

Женщины репродуктивного потенциала. У данной категории женщин следует

ежемесячно во время лечения и в течение 4 месяцев после его окончания проводить стандартные тесты на беременность. Партнерам пациентов, получающих лечение, следует ежемесячно во время лечения и в течение 7 месяцев после его окончания проводить стандартные тесты на беременность.

Уровень мочевой кислоты может повышаться при применении препарата Коpegус вследствие гемолиза, поэтому у пациентов с такой предрасположенностью следует тщательно контролировать уровень мочевой кислоты на предмет развития подагры.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействий

Проводились исследования по изучению взаимодействия рибавирина в комбинации с пегинтерфероном альфа-2а, интерфероном альфа-2 и антацидами. Концентрации рибавирина сопоставимы при приеме только рибавирина или приеме рибавирина в комбинации с интерфероном альфа-2b или пегинтерфероном альфа-2а.

Возможны любые взаимодействия в течение 2 месяцев (5 периодов полувыведения рибавирина) после окончания лечения препаратом Коpegус в связи с длительным периодом полувыведения.

По результатам исследований *in vitro* препаратов микросом печени человека и печени крыс было установлено, что метаболизм рибавирина не опосредован цитохромом P450. Рибавирин не ингибирует ферменты цитохрома P450. В ходе исследований токсичности не было получено сведений о том, что рибавирин индуцирует печеночные ферменты. В связи с этим существует минимальный риск взаимодействий с системой ферментов цитохрома P450.

Антацидные средства. Одновременный прием антацидных средств, содержащих магний, алюминий и метикон, снижал биодоступность рибавирина 600 мг; при этом AUC₀₋₁₂ уменьшалась на 14%. Возможно, что снижение биодоступности в данном исследовании произошло в результате отсроченного транзита рибавирина или изменения pH. Такое взаимодействие не считается клинически значимым.

Нуклеозидные аналоги. Показано, что рибавирин *in vitro* подавляет фосфорилирование зидовудина и ставудина. Клиническое значение этих данных неизвестно. Однако эти данные *in vitro* свидетельствуют о возможности того, что одновременное применение препарата Коpegус с зидовудином или ставудином может привести к увеличению вирусной нагрузки ВИЧ в плазме крови. Поэтому рекомендуется тщательный контроль уровня РНК ВИЧ в плазме крови у пациентов, получающих одновременное лечение препаратом Коpegус и зидовудином или ставудином. При повышении уровня РНК ВИЧ следует пересмотреть вопрос о целесообразности одновременного применения препарата Коpegус с ингибиторами обратной транскриптазы.

Диданозин (ddI). Не рекомендуется одновременный прием рибавирина и диданозина. При одновременном приеме под действием рибавирина повышается концентрация диданозина или его активного метаболита (дидеоксиаденозина 5'-трифосфата) *in vitro*. При применении с рибавирином сообщалось о печеночной недостаточности с летальным исходом, периферической невропатии, панкреатите и симптоматической гиперлактатемии/ молочном ацидозе.

Азатиоприн. Рибавирин, подавляя инозинмонофосфатдегидрогеназу, может влиять на метаболизм азатиоприна, что может привести к кумуляции 6-метилтиоинозинмонофосфата (6-МТИМФ), сопряженной с миелотоксичностью у пациентов, получающих азатиоприн. Следует избегать одновременного применения препарата Коpegус и пегинтерферона альфа-2а с азатиоприном. В отдельных случаях при преобладании пользы одновременного применения препарата Коpegус и азатиоприна над потенциальным риском рекомендуется тщательный мониторинг гематологических показателей с целью выявления признаков миелотоксичности, при развитии которой лечение данными препаратами следует прекратить (смотрите раздел

4.4).

Пациенты с сочетанной ВИЧ-ВГС инфекцией. По результатам 12-недельного фармакокинетического субисследования по изучению влияния рибавирина на внутриклеточное фосфорилирование некоторых нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ламивудина и зидовудина или ставудина) у 47 пациентов с сочетанной ВИЧ-ВГС инфекцией явных признаков лекарственного взаимодействия не наблюдалось. Однако из-за значительной вариабельности доверительные интервалы были достаточно широкими. Одновременное применение нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) не влияло на плазменные концентрации рибавирина. О случаях рецидива анемии в результате лечения рибавирином сообщалось при одновременном применении с зидовудином в схеме терапии ВИЧ-инфекции, хотя точный механизм этого явления остается неизвестным. Одновременное применение рибавирина и зидовудина не рекомендуется в связи с повышенным риском развития анемии (смотрите раздел 4.4). Если установлена анемия, следует рассмотреть вопрос о замене зидовудина в схеме комбинированной антиретровирусной терапии (АРТ). Это особенно важно в отношении пациентов с анемией в анамнезе, обусловленной приемом зидовудина.

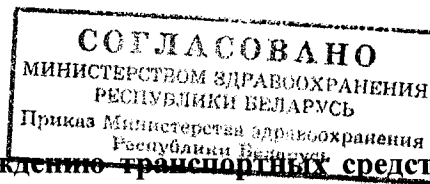
4.6 Фертильность, беременность и лактация

Рибавирин продемонстрировал значительный тератогенный и/или эмбриоцидный потенциал у всех изученных видов животных при применении его в дозах, значительно ниже рекомендуемых для человека. Отмечались патология развития черепа, неба, глаз, челюсти, конечностей, скелета и ЖКТ. Частота и тяжесть тератогенного действия увеличивались при повышении дозы рибавирина. Выживаемость плода и потомства была снижена.

Пациенты женского пола. Женщинам не следует применять Копегус в период беременности (смотрите разделы 4.3 и 4.4). Во время терапии препаратом Копегус меры по предупреждению беременности должны быть соблюдены самым тщательным образом. Терапию препаратом Копегус можно начинать только после получения отрицательного теста на беременность непосредственно перед началом лечения. Использование любого одного метода контрацепции может оказаться неэффективным. Поэтому очень важно, чтобы женщины репродуктивного потенциала применяли два метода контрацепции в течение всего периода лечения, а также в течение 4 месяцев после его завершения; в течение этого времени следует ежемесячно проводить стандартные тесты на беременность. При наступлении беременности во время лечения или в течение 4 месяцев после его окончания пациенток следует проинформировать о существенном риске тератогенного действия рибавирина на плод.

Пациенты и их партнерши. Следует тщательно соблюдать меры контрацепции во избежание беременности у партнерш мужчин, получающих препарат Копегус. Рибавирин накапливается внутриклеточно и выводится из организма очень медленно. В исследованиях на животных рибавирин вызывал изменения в сперме в дозах, ниже клинических. Неизвестно, оказывает ли рибавирин, содержащийся в сперме, тератогенное действие на оплодотворенную яйцеклетку. Таким образом, мужчин и их партнерш репродуктивного потенциала следует проконсультировать о необходимости применения эффективной контрацепции в период приема препарата Копегус и в течение 7 месяцев после окончания лечения. До начала лечения у женщин должен быть отрицательный результат теста на беременность. Мужчинам, партнерши которых беременны, следует пользоваться презервативом, чтобы свести к минимуму передачу рибавирина беременной партнерше.

Лактация. Неизвестно, выделяется ли рибавирин в грудное молоко человека. В связи с риском развития нежелательных реакций у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, перед началом лечения кормление грудью следует прекратить.



4.7 Влияние на способность к вождению ~~транспортных средств~~ и управлению механизмами

Копегус не влияет или влияет незначительно на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

Однако пегинтерферон альфа или интерферон альфа, или другие лекарственные средства, применяемые в комбинации с препаратом Копегус, могут оказывать подобный эффект. Обратитесь к инструкциям по применению лекарственных средств, применяемых в комбинации с препаратом Копегус, для получения более подробной информации.

4.8 Побочное действие

Наиболее характерным побочным эффектом рибавирина является гемолитическая анемия, развивающаяся обычно в первые недели начала терапии. Гемолитическая анемия может оказывать негативное влияние на кардиальную функцию, и/или привести к декомпенсации сопутствующей патологии сердца. У ряда пациентов также наблюдалось повышение показателей мочевого кислоты и непрямого билирубина, связанное с развитием гемолиза (см. ниже и раздел 4.4).

Нежелательные явления, представленные в данной секции, выявлены в рамках клинических исследований и/или представляют собой спонтанные сообщения о нежелательных реакциях, преимущественно, при приеме препарата Копегус в комбинации с интерфероном альфа-2а или пегилированным интерфероном альфа-2а.

Нежелательные явления, о которых сообщалось при использовании препарата Копегус в комбинации с интерфероном альфа-2а, практически те же, что и при комбинации его с пегинтерфероном альфа-2а.

В пределах каждой категории частоты нежелательные реакции представлены в порядке, начиная с серьезных.

За дополнительной информацией о побочном действии обратитесь к инструкции по применению пегинтерферона альфа-2а или интерферона альфа-2а.

Хронический гепатит С

Нежелательные явления, о которых наиболее часто сообщалось при лечении препаратом Копегус в комбинации с пегинтерфероном альфа-2а в дозе 180 мкг, были преимущественно легкими или средней степени тяжести. В большинстве случаев они поддавались лечению и не требовали отмены терапии.

Хронический гепатит С у пациентов, не ответивших на предшествующее лечение

В целом профиль безопасности препарата Копегус в комбинации с пегинтерфероном альфа-2а у пациентов, не ответивших на предшествующее лечение, сравним с таковым у пациентов, ранее не получавших лечение. В клиническом исследовании, которое включало 48- или 72-недельное лечение пациентов, не ответивших на предшествующее лечение пегилированным интерфероном альфа-2b/рибавирином, частота отмены лечения пегинтерфероном альфа-2а и препаратом Копегус вследствие развития нежелательных явлений или лабораторных отклонений составила 6 % и 7%, соответственно, при 48-недельном лечении, и 12 % и 13%, соответственно, при 72-недельном лечении. Аналогично у пациентов с циррозом печени или трансформацией в цирроз частота отмены терапии пегинтерфероном альфа-2а и препаратом Копегус выше в группе пациентов, получавших лечение в течение 72 недель (13 % и 15%), чем в группе пациентов, получавших лечение в течение 48 недель (6 % и 6%). В исследование не включали пациентов, которым предыдущее лечение пегилированным интерфероном альфа-2b/рибавирином было отменено в связи с гематологической токсичностью.

В другом клиническом исследовании пациенты, не ответившие на предшествующее лечение, с прогрессирующим фиброзом или циррозом печени (от 3 до 6 баллов по

СОГЛАСОВАНО
 МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
 Приказ Министерства здравоохранения
 Республики Беларусь № 50.000 от 11.01.2015

Копегус IMPU 1.0

шкале Ishak) и исходным числом тромбоцитов до 50.000 клеток/мм³, получали 48-недельный курс лечения. В первые 20 недель исследования наблюдались такие лабораторные отклонения со стороны гематологических показателей, как анемия (у 26% пациентов уровень гемоглобина < 10 г/дл), нейтропения (у 30 % пациентов абсолютное число нейтрофилов (АЧН) < 750 клеток/мм³) и тромбоцитопения (у 13 % пациентов число тромбоцитов < 50.000 клеток/мм³) (смотрите раздел 4.4).

Сочетанная инфекция хроническим гепатитом С и вирусом иммунодефицита человека

У пациентов с сочетанной ВИЧ-ВГС инфекцией клинические профили нежелательных явлений, о которых сообщалось при лечении пегинтерфероном альфа-2а в виде монотерапии или в комбинации с рибавирином, были схожи с таковыми, наблюдавшимися у пациентов с моноинфекцией ВГС. При проведении комбинированной терапии препаратом Копегус и пегинтерфероном альфа-2а у ≥ 1 % и ≤ 2 % пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ-ВГС сообщалось о других нежелательных явлениях, таких как: гиперлактацидемия/лактатацидоз, грипп, пневмония, эмоциональная лабильность, апатия, звон в ушах, боли в горле и гортани, хейлит, приобретенная липодистрофия и хромотурия.

Применение пегинтерферона альфа-2а было сопряжено со снижением абсолютного числа CD4+ лимфоцитов в первые 4 недели лечения без снижения их удельного веса. Снижение числа CD4+ лимфоцитов было обратимым при снижении дозы или после отмены терапии. Прием пегинтерферона альфа-2а не оказывал заметного отрицательного влияния на контроль за вирусной нагрузкой ВИЧ во время терапии и в период наблюдения после ее окончания. Данные по безопасности применения у пациентов с сочетанной инфекцией и числом CD4+ лимфоцитов < 200/мкл ограничены (обратитесь к инструкции по применению пегинтерферона альфа-2а).

В таблице 4 перечислены побочные действия у пациентов, получавших терапию препаратом Копегус, главным образом, в комбинации с пегинтерфероном альфа-2а или интерфероном альфа-2а.

Таблица 4. Побочные действия у пациентов с ВГС при лечении препаратом Копегус, главным образом, в комбинации с пегинтерфероном альфа-2а или интерфероном альфа-2а

Система органов	Очень часто ≥ 1/10	Часто ≥ 1/100 - < 1/10	Нечасто ≥ 1/1000 - < 1/100	Редко ≥ 1/10,000 - < 1/1000	Очень редко < 1/10,000	Частота не установлена *
Инфекции и инвазии		Инфекции верхних дыхательных путей, бронхит, кандидоз полости рта, простой герпес	Инфекции нижних дыхательных путей, пневмония, инфекции мочеполовой системы, инфекции кожи	Эндокардит, наружный отит		
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Анемия, нейтропения	Тромбоцитопения, анемия, лимфоаденопатия		Панцитопения	Апластическая анемия	Парциальная красноклеточная аплазия
Нарушения со стороны иммунной системы			Саркоидоз, тиреоидит	Анафилактическая реакция, системная красная волчанка, ревматоидный артрит	Идиопатическая или тромботическая тромбоцитопеническая пурпура	Отторжение транспланта печени или почки, синдром Фогта-Коянаги-Харада

Система органов	Очень часто ≥ 1/10	Часто ≥ 1/100 - < 1/10	Нечасто ≥ 1/1000 - < 1/100	Редко ≥ 1/10,000 - < 1/1000	Очень редко < 1/10,000	Частота не установлена *
Нарушения со стороны эндокринной системы		Гипотиреоз, гипертиреоз	Сахарный диабет			
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Анорексия		Дегидратация			
Нарушения со стороны психики	Депрессия, бессонница	Изменения настроения, эмоциональные расстройства, тревога, агрессивность, нервозность, снижение либидо	Суицидальные мысли, галлюцинации, гневливость	Суицид, психические расстройства		Маниакальный синдром, биполярное аффективное расстройство, гомицидальные идеи
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль, головокружение, нарушение концентрации внимания	Ухудшение памяти, обморок, слабость, мигрень, гипестезия, гиперестезия, парестезия, тремор, извращение вкуса, кошмарные сновидения, сонливость	Периферическая невралгия	Кома, спазм мышц, неврит лицевого нерва	Церебральная ишемия	
Нарушения со стороны органов зрения		Нарушение зрения, боль в глазном яблоке, воспалительные заболевания глаз, ксерофтальмия	Кровоизлияние в сетчатку	Неврит зрительного нерва, отек диска зрительного нерва, поражения сосудов сетчатки, ретинопатия, язва роговицы	Потеря зрения	Серьезное отслоение сетчатки
Нарушения со стороны органов слуха и равновесия		Головокружение, боль в ухе	Потеря слуха			

СОГЛАСОВАНО
 МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
 Приказ Министерства здравоохранения
 Республики Беларусь

Система органов	Очень часто ≥ 1/10	Часто ≥ 1/100 - < 1/10	Нечасто ≥ 1/1000 - < 1/100	Редко ≥ 1/10,000 - < 1/1000	Очень редко < 1/10,000	Частота не установлена *
Нарушения со стороны сердца		Тахикардия, сердечбиение, периферические отеки		Инфаркт миокарда, застойная сердечная недостаточность, стенокардия, суправентрикулярная тахикардия, аритмия, фибрилляция предсердий, перикардит		
Нарушения со стороны сосудистой системы		Гиперемия, гипотензия	Артериальная гипертензия	Кровоизлияние в головной мозг, васкулит		
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Одышка, кашель	Одышка при физической нагрузке, носовое кровотечение, назофарингит, отек пазух, заложенность носа, ринит, боли в горле	Бронхообструктивный синдром	Интерстициальный пневмонит с летальным исходом, эмболия легочной артерии		
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Диарея, тошнота, боли в животе	Рвота, диспепсия, дисфагия, изъязвление слизистой полости рта, кровоточивость десен, глоссит, стоматит, метеоризм, запор, сухость слизистой полости рта	Желудочно-кишечное кровотечение, хейлит, гингивит	Пептическая язва, панкреатит		Ишемический колит, язвенный колит, пигментация языка
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			Нарушение функции печени	Печеночная недостаточность, холангит, жировая дистрофия печени		

С С Г Л А С О В А Н О
 МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
 Приказ Министерства здравоохранения
 Республики Беларусь

Система органов	Очень часто ≥ 1/10	Часто ≥ 1/100 - < 1/10	Нечасто ≥ 1/1000 - < 1/100	Редко ≥ 1/10,000 - < 1/1000	Очень редко < 1/10,000	Частота не установлена *
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Облысение, дерматит, зуд, сухость кожи	Сыпь, повышенное потоотделение, псориаз, крапивница, экзема, кожные реакции, реакции фотосенсибилизации, ночная потливость			Токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, ангионевротический отек, многоформная эритема	
Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани	Миалгия, артралгия	Боли в спине, артрит, мышечная слабость, боли в костях, шее, костно-мышечные боли, мышечные судороги		Миозит		Рабдомиолиз
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей						Почечная недостаточность, нефротический синдром
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы		Импотенция				
Общие нарушения и реакции в месте введения	Лихорадка, озноб, боли, астения, усталость, раздражительность	Боли в грудной клетке, гриппоподобный синдром, недомогание, вялость, приливы, жажда				
Изменения лабораторных показателей		Снижение веса				
Травмы и отравления				Передозировка		

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

*Установлены в период постмаркетинговых наблюдений

Лабораторные показатели. В клинических исследованиях применения препарата Копагус в комбинации с пегинтерфероном альфа-2а или интерфероном альфа-2а в большинстве случаев при изменениях лабораторных показателей проводилась коррекция дозы (смотрите раздел 4.2). При проведении комбинированной терапии

препаратом Копегус и пегинтерфероном альфа-2а у 2 % пациентов отмечалось повышение активности АЛТ, что приводило к снижению дозы или прекращению лечения.

Гемолиз является проявлением токсичности, препятствующей дальнейшему увеличению дозы рибавирина. Снижение уровня гемоглобина менее 10 г/дл наблюдалось у 15 % пациентов, получавших лечение препаратом Копегус в дозе 1000/1200 мг в комбинации с пегинтерфероном альфа-2а в течение 48 недель, и у 19 % пациентов, получавших лечение в комбинации с интерфероном альфа-2а. При комбинированном применении препарата Копегус в дозе 800 мг и пегинтерферона альфа-2а на протяжении 24 недель гемоглобин снизился до менее 10 г/дл у 3 % пациентов. В большинстве случаев снижение уровня гемоглобина происходило в начале лечения, а стабилизация наблюдалась одновременно с компенсаторным увеличением количества ретикулоцитов.

В большинстве случаев анемия, лейкопения и тромбоцитопения были легкой степени тяжести (I степени согласно ВОЗ). Сообщалось об изменениях лабораторных показателей II степени по ВОЗ в отношении гемоглобина (у 4 % пациентов), лейкоцитов (у 24 % пациентов) и тромбоцитов (у 2 % пациентов). Нейтропения средней степени тяжести (АЧН: $0,749-0,5 \times 10^9/\text{л}$) и тяжелая нейтропения (АЧН: $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$) наблюдались у 24 % (216/887) и 5 % (41/887) пациентов, получавших Копегус в дозе 1000/1200 мг в комбинации с пегинтерфероном альфа-2а в течение 48 недель.

У некоторых пациентов, получавших препарат Копегус в комбинации с пегинтерфероном альфа-2а или интерфероном альфа-2а, наблюдалось повышение уровня мочевой кислоты и непрямого билирубина вследствие гемолиза. При этом значения этих показателей вернулись к исходному уровню в течение 4 недель после завершения лечения. В редких случаях (2/755) такое повышение сопровождалось клиническими проявлениями (острой подагрой).

Лабораторные показатели у пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ-ВГС. Несмотря на то, что такие явления гематологической токсичности, как нейтропения, тромбоцитопения, анемия, у пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ-ВГС встречались чаще, большинство из них поддавалось контролю путем изменения дозы и использования факторов роста; потребность в преждевременной отмене терапии возникала редко. Снижение АЧН ниже $500 \text{ клеток}/\text{мм}^3$ наблюдалось у 13 % и 11 % пациентов, получавших монотерапию пегинтерфероном альфа-2а и комбинированную терапию с пегинтерфероном альфа-2а, соответственно. Снижение тромбоцитов ниже $50.000 \text{ клеток}/\text{мм}^3$ наблюдалось у 10 % и 8 % пациентов при проведении монотерапии пегинтерфероном альфа-2а и комбинированной терапии с пегинтерфероном альфа-2а, соответственно. О случаях развития анемии (гемоглобин менее 10 г/дл) сообщалось у 7 % и 14 % пациентов, получавших монотерапию пегинтерфероном альфа-2а и комбинированную терапию с пегинтерфероном альфа-2а, соответственно.

Сообщения о подозрении на нежелательные реакции

Репортирование о подозрении на нежелательные реакции в период после регистрации лекарственного средства является важным аспектом. Это позволяет осуществлять непрерывный мониторинг соотношения польза/риск при применении лекарственного средства. Специалистам здравоохранения рекомендуется сообщать обо всех подозреваемых нежелательных реакциях через национальную систему репортирования.

4.9 Передозировка

В ходе клинических исследований о случаях передозировки препаратом Копегус не сообщалось. При превышении максимальной рекомендуемой дозы более чем в 4 раза сообщалось о гипокальциемии и гипوماгнемии. Во многих из указанных случаев рибавирин вводили внутривенно. Вследствие большого объема распределения рибавирина значительное количество вещества не выводится с помощью гемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Нуклеозиды и нуклеотиды (за исключением ингибиторов обратной транскриптазы)

Код АТХ: J05AB04

Механизм действия. Рибавирин – это синтетический аналог нуклеозида, который проявляет активность *in vitro* в отношении некоторых РНК- и ДНК-содержащих вирусов. Механизм действия, благодаря которому рибавирин оказывает действие в отношении вируса гепатита С, неизвестен.

У пациентов с гепатитом С снижение уровня РНК ВГС при ответе на терапию пегинтерфероном альфа-2а в дозе 180 мкг происходит в две фазы. Первая фаза снижения отмечается через 24-36 часов после первой инъекции пегинтерферона альфа-2а, вторая фаза происходит в течение следующих 4-16 недель у пациентов с устойчивым вирусологическим ответом. Копегус не оказывал значительного влияния на кинетику вируса в течение первых 4-6 недель у пациентов, получавших комбинированную терапию препаратом Копегус и пегилированным интерфероном альфа-2а или интерфероном альфа.

В нескольких клинических исследованиях изучалось применение пероральной лекарственной формы рибавирина в режиме монотерапии хронического гепатита С. Результаты этих исследований продемонстрировали отсутствие воздействия на элиминацию вируса гепатита (РНК ВГС) или на улучшение гистологической картины печени через 6-12 месяцев монотерапии и в течение 6 месяцев последующего наблюдения.

Клиническая эффективность и безопасность

Копегус в комбинации с противовирусными препаратами прямого действия (DAA)

Пожалуйста, изучите инструкцию по применению соответствующего противовирусного препарата прямого действия для получения полной информации о клинических данных по использованию такой комбинации. Настоящая инструкция по применению содержит только информацию о совместном применении препарата Копегус и пегилированного интерферона альфа или интерферона альфа.

Копегус в комбинации с пегинтерфероном альфа-2а

Прогнозирование ответа

Пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению пегинтерферона альфа-2а.

Результаты исследования у пациентов, ранее не получавших лечение

Эффективность и безопасность комбинации препарата Копегус и пегинтерферона альфа-2а установлены в двух базовых исследованиях (NV15801 + NV15942) с участием в общей сложности 2405 пациентов. Исследуемая популяция включала пациентов, ранее не получавших лечение интерфероном, с хроническим гепатитом С (ХГС), который был подтвержден наличием определяемых уровней сывороточной РНК ВГС, повышенной активностью АЛТ и биопсией печени, согласующейся с хронической формой гепатита С. В исследование NR15961 включали пациентов только с сочетанной инфекцией ВИЧ-ВГС (смотрите таблицу 13). Течение ВИЧ-инфекции у этих пациентов было стабильным, а среднее число Т-лимфоцитов (CD4) составляло около 500 клеток/мкл.

В ходе исследования NV15801 (1121 пациент получил курс лечения) сравнивалась эффективность 48-недельного лечения пегинтерфероном альфа-2а (в дозе 180 мкг один раз в неделю) и препаратом Копегус (в дозе 1000/1200 мг в сутки) с монотерапией пегинтерфероном альфа-2а или комбинированной терапией интерфероном альфа-2b и рибавирином. Комбинация пегинтерферона альфа-2а и препарата Копегус была существенно эффективнее, чем комбинация интерферона альфа-2b и рибавирина или

монотерапия пегинтерфероном альфа-2а.

В исследовании NV15942 (1284 пациента) сравнивали эффективность терапии с разной продолжительностью (24 недели и 48 недель) и двумя различными дозами препарата Копегус (800 мг и 1000/1200 мг).

Данные о схемах лечения, продолжительности терапии и результатах исследований у пациентов с моноинфекцией ВГС и сочетанной инфекцией ВИЧ-ВГС смотрите в таблицах 5, 6, 7 и 13, соответственно. Вирусологический ответ подразумевал неопределяемую РНК ВГС, уровень которой измерен с помощью HCV Test на анализаторе COBAS AMPLICOR™, версия 2.0 (предел выявления – 100 копий/мл, эквивалентно 50 международным единицам/мл), а устойчивый ответ – один отрицательный результат приблизительно через 6 месяцев после завершения терапии.

Таблица 5. Вирусологический ответ во всей популяции (включая пациентов без цирроза и с циррозом печени)

	Исследование NV15942		Исследование NV15801	
	Копегус 1000/1200 мг и пегинтерферон альфа-2а 180 мкг (N=436) 48 недель	Копегус 1000/1200 мг и пегинтерферон альфа-2а 180 мкг (N=453) 48 недель	Копегус 1000/1200 мг и пегинтерферон альфа-2а 180 мкг (N=444) 48 недель	Рибавирин 1000/1200 мг и интерферон альфа-2b 3 мМЕ (N=444) 48 недель
Ответ в конце лечения	68 %	69 %	52 %	
Общий устойчивый ответ	63 %	54 %*	45 %*	

*95 % доверительный интервал для расхождений: от 3 % до 16 %, р-значение (стратифицированный тест Кохрана-Мантеля-Хензеля) = 0,003

У пациентов с моноинфекцией ВГС, получавших комбинированную терапию препаратом Копегус и пегинтерфероном альфа-2а, вирусологические ответы с учетом генотипа, исходной вирусной нагрузки, а также с учетом генотипа, исходной вирусной нагрузки и быстрого вирусологического ответа на 4 неделе лечения обобщены в таблице 6 и таблице 7, соответственно. Результаты исследования NV15942 включают обоснование выбора схемы лечения, рекомендуемой на основании генотипа, исходной вирусной нагрузки и вирусологического ответа на 4 неделе лечения (смотрите таблицы 1, 6 и 7).

В целом наличие/отсутствие цирроза не влияет на различия в режимах терапии; поэтому рекомендации по лечению генотипа 1, 2 или 3 не зависят от исходных характеристик заболевания.

Таблица 6. Устойчивый вирусологический ответ с учетом генотипа и исходной вирусной нагрузки после комбинированной терапии препаратом Копегус и пегинтерфероном (ПЕГ-ИФН) альфа-2а

	Исследование NV15942				Исследование NV15801	
	Копегус 800 мг	Копегус 1000/1200 мг	Копегус 800 мг	Копегус 1000/1200 мг	Копегус 1000/1200 мг	Рибавирин 1000/1200 мг
	и ПЕГ-ИФН альфа-2а 180 мкг	и ПЕГ-ИФН альфа-2а 180 мкг	и ПЕГ-ИФН альфа-2а 180 мкг	и ПЕГ-ИФН альфа-2а 180 мкг	и ПЕГ-ИФН альфа-2а 180 мкг	и Интерферон альфа-2b 3 мМЕ
	24 недели	24 недели	48 недель	48 недель	48 недель	48 недель

Генотип 1	29 % (29/101)	42 % (49/118)†	41 % (102/250)*	52 % (142/271)*†	45 % (134/298)	36 % (103/285)
Низкая вирусная нагрузка	41 % (21/51)	52 % (37/71)	55 % (33/60)	65 % (55/85)	53 % (61/115)	44 % (41/94)
Высокая вирусная нагрузка	16 % (8/50)	26 % (12/47)	36 % (69/190)	47 % (87/186)	40 % (73/182)	33 % (62/189)
Генотип 2/3	84 % (81/96)	81 % (117/144)	79 % (78/99)	80 % (123/153)	71 % (100/140)	61 % (88/145)
Низкая вирусная нагрузка	85 % (29/34)	83 % (39/47)	88 % (29/33)	77 % (37/48)	76 % (28/37)	65 % (34/52)
Высокая вирусная нагрузка	84 % (52/62)	80 % (78/97)	74 % (49/66)	82 % (86/105)	70 % (72/103)	58 % (54/93)
Генотип 4	0 % (0/5)	67 % (8/12)	63 % (5/8)	82 % (9/11)	77 % (10/13)	45 % (5/11)

Низкая вирусная нагрузка = ≤ 800.000 МЕ/мл; высокая вирусная нагрузка = > 800.000 МЕ/мл

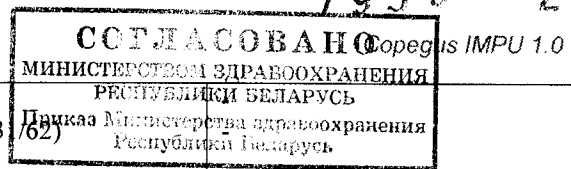
*Копегус в дозе 1000/1200 мг + пегинтерферон альфа-2а в дозе 180 мкг, длительность терапии 48 недель, и Копегус в дозе 800 мг + пегинтерферон альфа-2а в дозе 180 мкг, длительность терапии 48 недель: отношение вероятностей (95 % ДИ) = 1,52 (от 1,07 до 2,17), р-значение (стратифицированный тест Кохрана-Мантеля-Хензеля) = 0,020

†Копегус в дозе 1000/1200 мг + пегинтерферон альфа-2а в дозе 180 мкг, длительность терапии 48 недель, и Копегус в дозе 1000/1200 мг + пегинтерферон альфа-2а в дозе 180 мкг, длительность терапии 24 недели: отношение вероятностей (95 % ДИ) = 2,12 (от 1,30 до 3,46), р-значение (стратифицированный тест Кохрана-Мантеля-Хензеля) = 0,002

В исследованиях NV15942 и ML17131 изучали возможность сокращения продолжительности лечения до 24 недель у пациентов с генотипом 1 или 4 на основании устойчивого быстрого вирусологического ответа, наблюдавшегося у пациентов с быстрым вирусологическим ответом на 4 неделе лечения (смотрите таблицу 7).

Таблица 7. Устойчивый вирусологический ответ, основанный на быстром вирусологическом ответе на 4 неделе лечения, у пациентов с генотипом ВГС 1 или 4 после проведения комбинированной терапии препаратом Копегус и пегинтерфероном альфа-2а

	Исследование NV15942		Исследование ML17131	
	Копегус 1000/1200 мг и пегинтерферон альфа- 2а 180 мкг 24 недели	Копегус 1000/1200 мг и пегинтерферон альфа- 2а 180 мкг 48 недель	Копегус 1000/1200 мг и пегинтерферон альфа-2а 180 мкг 24 недели	
Генотип 1 с БВО	90 % (28/31)	92 % (47/51)	77 % (59/77)	
Низкая вирусная нагрузка	93 % (25/27)	96 % (26/27)	80 % (52/65)	
Высокая вирусная нагрузка	75 % (3/4)	88 % (21/24)	58 % (7/12)	
Генотип 1 без	24 % (21/87)	43 % (95/220)	-	



БВО			
Низкая вирусная нагрузка	27 % (12/44)	50 % (3/6)	
Высокая вирусная нагрузка	21 % (9/43)	41 % (64/158)	
Генотип 4 с БВО	(5/6)	(5/5)	92 % (22/24)
Генотип 4 без БВО	(3/6)	(4/6)	-

Низкая вирусная нагрузка = ≤ 800.000 МЕ/мл; высокая вирусная нагрузка = > 800.000 МЕ/мл
 БВО = быстрый вирусологический ответ (неопределяемая РНК ВГС) на 4 неделе лечения и неопределяемая РНК ВГС на 24 неделе.

Несмотря на свою ограниченность, данные показали, что сокращение продолжительности лечения до 24 недель может сопровождаться повышенным риском рецидива (смотрите таблицу 8).

Таблица 8. Вирусологический прорыв в конце лечения в группе пациентов с быстрым вирусологическим ответом.

	Исследование NV15942		Исследование NV15801
	Копегус 1000/1200 мг и пегинтерферон альфа-2а 180 мкг 24 недели	Копегус 1000/1200 мг и пегинтерферон альфа-2а 180 мкг 48 недель	Копегус 1000/1200 мг и пегинтерферон альфа-2а 180 мкг 48 недель
Генотип 1 с БВО	6,7 % (2/30)	4,3 % (2/47)	0 % (0/24)
Низкая вирусная нагрузка	3,8 % (1/26)	0 % (0/25)	0 % (0/17)
Высокая вирусная нагрузка	25 % (1/4)	9,1 % (2/22)	0 % (0/7)
Генотип 4 с БВО	(0/5)	(0/5)	0 % (0/4)

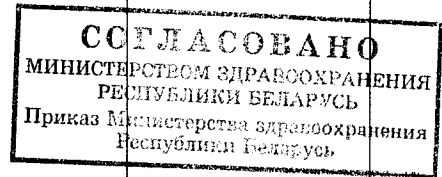
В исследовании NV17317 рассматривали возможность сокращения продолжительности лечения до 16 недель у пациентов с генотипом 2 или 3 на основании устойчивого вирусологического ответа, наблюдавшегося у пациентов с быстрым вирусологическим ответом на 4 неделе лечения (смотрите таблицу 9).

В исследовании NV17317 все пациенты с генотипом 2 или 3 получали пегинтерферон альфа-2а в дозе 180 мкг подкожно один раз в неделю и Копегус в дозе 800 мг и были рандомизированы на группы с продолжительностью лечения 16 или 24 недели. В целом, лечение на протяжении 16 недель привело к более низкому показателю устойчивого вирусологического ответа (65 %) по сравнению с лечением на протяжении 24 недель (76 %) ($p < 0,0001$).

Устойчивый вирусологический ответ, достигаемый при лечении на протяжении 16 недель и 24 недель, также изучался в рамках ретроспективного исследования у подгруппы пациентов с отрицательным результатом РНК ВГС на 4 неделе лечения и исходной низкой вирусной нагрузкой (НВН) (смотрите таблицу 9).

Таблица 9. Общий устойчивый вирусологический ответ, основанный на быстром вирусологическом ответе на 4 неделе лечения, у пациентов с генотипом ВГС 2 или 3, получавших комбинированную терапию препаратом Копегус и пегинтерфероном альфа-2а

Исследование NV17317					
	Копегус 800 мг и пегинтерферо н альфа-2а 180 мкг 16 недель	Копегус 800 мг и пегинтерферо н альфа-2а 180 мкг 24 недели	Расхождения лечения 95%ДИ	в	р-значение
Генотип 2 или 3	65 % (443/679)	76 % (478/630)	-10,6 % [-15,5 % ; -0,06 %]		p < 0,0001
Генотип 2 или 3 с БВО	82 % (378/461)	90 % (370/410)	-8,2 % [-12,8 % ; -3,7 %]		p=0,0006
Низкая вирусная нагрузка	89 % (147/166)	94 % (141/150)	-5,4 % [-12 % ; 0,9 %]		p=0,11
Высокая вирусная нагрузка	78 % (231/295)	88 % (229/260)	-9,7 % [-15,9 % ; -3,6 %]		p=0,002



Низкая вирусная нагрузка = ≤ 800.000 МЕ/мл; высокая вирусная нагрузка = > 800.000 МЕ/мл
БВО = быстрый вирусологический ответ (неопределяемая РНК ВГС) на 4 неделе лечения

На настоящий момент точно не установлено, приводит ли к повышению показателей устойчивого вирусологического ответа (УВО) более высокая доза препарата Копегус (например, 1000/1200 мг/сутки в зависимости от веса) по сравнению с дозой 800 мг/сутки при сокращении лечения до 16 недель.

Данные показали, что сокращение продолжительности лечения до 16 недель сопряжено с повышенным риском рецидива (смотрите таблицу 10).

Таблица 10. Вирусологический прорыв к концу лечения у пациентов с генотипом 2 или 3 и быстрым вирусологическим ответом

Исследование NV17317					
	Копегус 800 мг и пегинтерферон альфа-2а 180 мкг 16 недель	Копегус 800 мг и пегинтерферон альфа-2а 180 мкг 24 недели	Расхождения лечения 95%ДИ	в	р-значение
Генотип 2 или 3 с БВО	15 % (67/439)	6 % (23/386)	9,3 % [5,2 % ; 13,6 %]		p < 0,0001
Низкая вирусная нагрузка	6 % (10/155)	1 % (2/141)	5 % [0,6 % ; 10,3 %]		p=0,04
Высокая вирусная нагрузка	20 % (57/284)	9 % (21/245)	11,5 % [5,6 % ; 17,4 %]		p=0,0002

Хронический гепатит С у пациентов, не ответивших на предшествующее лечение

В исследовании MV17150 пациенты, не ответившие на предшествующую терапию пегилированным интерфероном альфа-2b и рибавирином, были рандомизированы на четыре группы:

- пегинтерферон альфа-2а в дозе 360 мкг/неделю на протяжении 12 недель, затем в дозе 180 мкг/неделю на протяжении еще 60 недель
- пегинтерферон альфа-2а в дозе 360 мкг/неделю на протяжении 12 недель, затем в дозе 180 мкг/неделю на протяжении еще 36 недель
- пегинтерферон альфа-2а в дозе 180 мкг/неделю на протяжении 72 недель
- пегинтерферон альфа-2а в дозе 180 мкг/неделю на протяжении 48 недель

Все пациенты получали Копегус (в дозе 1000 или 1200 мг/сутки) в комбинации с пегинтерфероном альфа-2а. После завершения лечения все терапевтические группы подлежали 24-недельному наблюдению.

Множественный регрессионный анализ и результаты по оценке влияния продолжительности лечения и приема начальной дозы четко показали, что терапия в течение 72 недель является основным фактором достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО). Различия по показателю УВО, связанные с продолжительностью лечения, демографическими показателями и положительным ответом на предшествующее лечение, представлены в таблице 11.

Таблица 11. Вирусологический ответ (ВО) на 12 неделе лечения и устойчивый вирусологический ответ (УВО) у пациентов, не ответивших на лечение пегинтерфероном альфа-2b и рибавирином, с ВО на 12 неделе после комбинированной терапии препаратом Копегус и пегинтерфероном альфа-2a

	Копегус 1000/1200 мг и пегинтерферон альфа-2a 360/180 или 180 мкг 72 или 48 недель (N = 942)	Копегус 1000/1200 мг и пегинтерферон альфа-2a 360/180 или 180 мкг 72 недели (N = 473)	Копегус 1000/1200 мг и пегинтерферон альфа-2a 360/180 или 180 мкг 48 недель (N = 469)
	Пациенты с ВО на 12 неделе лечения ^a (N = 876)	УВО у пациентов с ВО на 12 неделе лечения ^b (N = 100)	УВО у пациентов с ВО на 12 неделе лечения ^b (N = 57)
В целом	18 % (157/876)	57 % (57/100)	35 % (20/57)
Низкая вирусная нагрузка	35 % (56/159)	63 % (22/35)	38 % (8/21)
Высокая вирусная нагрузка	14 % (97/686)	54 % (34/63)	32 % (11/34)
Генотип 1/4	17 % (140/846)	55 % (52/94)	35 % (16/46)
Низкая вирусная нагрузка	35 % (54/154)	63 % (22/35)	37 % (7/19)
Высокая вирусная нагрузка	13 % (84/663)	52 % (30/58)	35 % (9/26)
Генотип 2/3	58 % (15/26)	(4/5)	(3/10)
Низкая вирусная нагрузка	(2/5)	—	(1/2)
Высокая вирусная нагрузка	(11/19)	(3/4)	(1/7)
Наличие/ отсутствие цирроза			
Наличие цирроза	8 % (19/239)	(6/13)	(3/6)
Отсутствие цирроза	22 % (137/633)	59 % (51/87)	34 % (17/50)
Наилучший ответ на предшествующее лечение			
Снижение уровня РНК ВГС на $\geq 2\log_{10}$	28 % (34/121)	68 % (15/22)	(6/12)
Снижение уровня РНК ВГС на $< 2\log_{10}$	12 % (39/323)	64 % (16/25)	(5/14)
Отсутствие положительного ответа на предшествующее лечение	19 % (84/432)	49 % (26/53)	29 % (9/31)

Высокая вирусная нагрузка = > 800.000 МЕ/мл, низкая вирусная нагрузка = \leq 800.000 МЕ/мл.
^aПод достижением вирусологического ответа на 12 неделе лечения подразумевалась супрессия вируса (неопределяемая РНК ВГС, < 50 МЕ/мл) на 12 неделе лечения. Пациенты без результатов теста РНК ВГС на 12 неделе лечения были исключены из анализа.
^bПациентами, не ответившими на лечение, считались и те, у которых достигалась супрессия вируса на 12 неделе лечения, но не было результатов теста РНК ВГС к концу периода наблюдений.

В исследовании HALT-C пациенты с хроническим гепатитом С и прогрессирующим фиброзом или циррозом, которые не ответили на предшествующее лечение интерфероном альфа или пегилированным интерфероном альфа в режиме монотерапии или в комбинации с рибавирином, получали лечение пегинтерфероном альфа-2a в дозе 180 мкг/неделю и препаратом Копегус в дозе 1000/1200 мг в сутки. Пациенты с неопределяемой РНК ВГС после 20 недель лечения получали комбинированную терапию пегинтерфероном альфа-2a и препаратом Копегус в общей сложности на

протяжении 48 недель, а после завершения лечения их наблюдали в течение 24 недель. Вероятность устойчивого вирусологического ответа варьировала в зависимости от схемы предшествующей терапии (смотрите таблицу 12).

Таблица 12. Устойчивый вирусологический ответ в зависимости от схемы предшествующей терапии в популяции пациентов, не ответивших на лечение, в исследовании HALT-C

Предшествующее лечение	Копегус 1000/1200 мг и пегинтерферон альфа-2а 180 мкг 48 недель	СОСЛАСОВАНО МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь
	Интерферон Пегилированный интерферон Интерферон и рибавирин Пегилированный интерферон и рибавирин	

В исследовании NR16071 пациенты с ВГС и нормальными показателями АЛТ были рандомизированы в группу лечения пегинтерфероном альфа-2а в дозе 180 мкг/неделю и препаратом Копегус в дозе 800 мг/сутки на протяжении 24 или 48 недель, после завершения терапии следовал период наблюдений в течение 24 недель, или в контрольную группу, которая в течение 72 недель не получала лечение. Показатели УВО в терапевтических группах данного исследования были схожи с таковыми в терапевтических группах исследования NV15942.

Дети и подростки

В исследовании CHIPS (Международном исследовании хронического гепатита С у пациентов детского возраста), инициированном исследователем, 65 детей и подростков (6-18 лет) с хроническим ВГС получали лечение пегинтерфероном альфа-2а в дозе 100 мкг/м² подкожно один раз в неделю и препаратом Копегус в дозе 15 мг/кг/сутки на протяжении 24 недель (с генотипом 2 и 3) или 48 недель (с другими генотипами). Предварительные и ограниченные данные по безопасности терапии не показали явных расхождений с текущим профилем безопасности комбинации у взрослых пациентов с хроническим ВГС; однако, важно отметить, что о случаях ожидаемого влияния на развитие не сообщалось. Результаты эффективности у детей и взрослых оказались схожими.

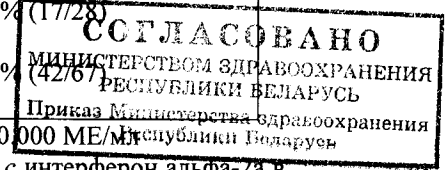
Пациенты с сочетанной инфекцией ВИЧ-ВГС

Вирусологические ответы у пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ-ВГС, получавших комбинированную терапию препаратом Копегус и пегинтерфероном альфа-2а, с учетом генотипа и исходной вирусной нагрузки обобщены ниже в таблице 13.

Таблица 13. Устойчивый вирусологический ответ с учетом генотипа и исходной вирусной нагрузки после комбинированной терапии препаратом Копегус и пегинтерфероном альфа-2а у пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ-ВГС

Исследование NR15961			
	Интерферон альфа-2а 3 мМЕ и Копегус 800 мг 48 недель	Пегинтерферон альфа-2а 180 мкг и плацебо 48 недель	Пегинтерферон альфа-2а 180 мкг и Копегус 800 мг 48 недель
Все пациенты	12 % (33/285)*	20 % (58/286)*	40% (116/289)*

Генотип 1	7 % (12/171)	14 % (24/175)	29 % (51/176)
Низкая вирусная нагрузка	19 % (8/42)	38 % (17/45)	61 % (28/46)
Высокая вирусная нагрузка	3 % (4/129)	5 % (7/130)	18 % (23/130)
Генотип 2/3	20 % (18/89)	36 % (32/90)	62 % (59/95)
Низкая вирусная нагрузка	27 % (8/30)	38 % (9/24)	61 % (17/28)
Высокая вирусная нагрузка	17 % (10/59)	35 % (23/66)	63 % (42/67)



Низкая вирусная нагрузка = ≤ 800.000 МЕ/мл; высокая вирусная нагрузка = > 800.000 МЕ/мл

* пегинтерферон альфа-2а в дозе 180 мкг + Коpegус в дозе 800 мг по сравнению с интерферон альфа-2а в дозе 3 мМЕ + Коpegус в дозе 800 мг: отношение вероятностей (95% ДИ) = 5,40 (от 3,42 до 8,54), р-значение (стратифицированный тест Кохрана-Мантеля-Хензеля) = $< 0,0001$; пегинтерферон альфа-2а в дозе 180 мкг + Коpegус в дозе 800 мг по сравнению с пегинтерферон альфа-2а в дозе 180 мкг: отношение вероятностей (95% ДИ) = 2,89 (от 1,93 до 4,32), р-значение (стратифицированный тест Кохрана-Мантеля-Хензеля) = $< 0,0001$; интерферон альфа-2а в дозе 3 мМЕ + Коpegус в дозе 800 мг по сравнению с пегинтерферон альфа-2а в дозе 180 мкг: отношение вероятностей (95% ДИ) = 0,53 (от 0,33 до 0,85), р-значение (стратифицированный тест Кохрана-Мантеля-Хензеля) = $< 0,0084$

В последующем исследовании (NV18209) с участием пациентов с ко-инфекцией ВГС 1-ого генотипа и ВИЧ сравнивали лечение пегинтерфероном альфа-2а в дозе 180 мкг/неделю и препаратом Коpegус в дозе или 800 мг, или 1000 мг (< 75 кг)/1200 мг (≥ 75 кг) в сутки на протяжении 48 недель. Целью исследования было изучение безопасности. Профили безопасности в обеих группах препарата Коpegус соответствовали текущему профилю безопасности комбинированной терапии пегинтерфероном альфа-2а и препаратом Коpegус и существенных различий не показали, за исключением незначительного повышения частоты развития анемии в группе, получавшей Коpegус в высоких дозах.

Рибавирин в комбинации с интерфероном альфа-2а

Терапевтическую эффективность интерферона альфа-2а в режиме монотерапии и в комбинации с рибавирином для перорального применения сравнивали в клинических испытаниях с участием пациентов, ранее не получавших лечение (ранее нелеченых), и пациентов с рецидивом заболевания, у которых вирусологически, биохимически и гистологически задокументирован хронических гепатит С. Через шесть месяцев после завершения лечения оценивались показатели устойчивого биохимического и вирусологического ответа, а также улучшение гистологических показателей.

У пациентов с рецидивом заболевания наблюдалось статистически значимое 10-кратное увеличение (от 4% до 43%; $p < 0,01$) показателя устойчивого вирусологического и биохимического ответа (M23136; N=99). Преимущество комбинированной терапии также было продемонстрировано относительно генотипа ВГС или исходной вирусной нагрузки. В группах комбинированной терапии или монотерапии интерфероном частота УВО у пациентов с генотипом 1 ВГС составила 28% по сравнению с 0 %, соответственно, а у пациентов с другими генотипами – 58 % по сравнению с 8%, соответственно. Кроме того, комбинированная терапия сопровождалась улучшением гистологической картины. Подтверждающие положительные результаты (монотерапия при сравнении с комбинированной терапией; 6 % и 48 %, $p < 0,04$) из небольшого опубликованного исследования с участием пациентов, ранее не получавших лечение (N=40), были получены при лечении интерфероном альфа-2а (3 мМЕ 3 раза в неделю) в комбинации с рибавирином.

5.2 Фармакокинетические свойства

Рибавирин быстро всасывается при пероральном приеме однократной дозы препарата Коpegус (средний T_{max} – 1-2 часа). Средняя конечная фаза периода полувыведения после приема однократной дозы рибавирина варьирует в диапазоне от 140 до 160 часов.

Литературные данные по рибавирину свидетельствуют об экстенсивной абсорбции - около 10 % радиоактивно меченой дозы выводится с калом. Однако абсолютная биодоступность составляет около 45-65%, очевидно, благодаря метаболизму первого прохождения. Существует практически линейная связь между дозой и значением AUC_{0-t} при однократном приеме дозы 200-1200 мг рибавирина. Средний видимый клиренс рибавирина после однократного перорального приема дозы 600 мг препарата Копегус варьирует в диапазоне от 22 до 29 литров/час. Объем распределения после приема препарата Копегус составляет около 4500 литров. Рибавирин не связывается с белками плазмы крови.

Показана высокая фармакокинетическая меж- и индивидуальная вариабельность рибавирина у пациентов после приема однократной пероральной дозы препарата Копегус (индивидуальная вариабельность $\leq 25\%$ для AUC и C_{max}), что может являться результатом экстенсивного метаболизма первого прохождения и переносом в пределах и за пределами кровеносного русла.

Перенос рибавирина в неплазменных компонентах крови наиболее широко изучен в эритроцитах; установлено, что перенос осуществляется, прежде всего, уравнивающим нуклеозидным переносчиком e_s -типа. Переносчик этого типа присутствует фактически во всех клетках и может отвечать за высокий объем распределения рибавирина. Коэффициент цельная кровь/плазма крови для концентраций рибавирина составляет около 60:1. Большая часть рибавирина в цельной крови существует в виде нуклеотидов рибавирина, секвестрированных в эритроцитах.

Метаболизм рибавирина происходит двумя путями: 1) обратимое фосфорилирование, 2) путь распада, включая дерибозилирование и амидный гидролиз с образованием триазольного метаболита карбоновой кислоты. Рибавирин и его триазольный карбамид и триазольные метаболиты карбоновой кислоты выводятся через почки.

По литературным данным после многократного применения рибавирин экстенсивно аккумулируется в плазме крови, при этом значение $AUC_{12ч}$ после многократных доз в шесть раз выше значения после однократного приема. После перорального приема 600 мг 2 раза в сутки равновесное состояние достигается приблизительно через 4 недели, средние равновесные концентрации в плазме крови составляют около 2200 нг/мл. После прекращения приема препарата период полувыведения составил около 300 часов, что, вероятно, указывает на медленное выведение из неплазменных камер.

Влияние пищи. Биодоступность однократной дозы препарата Копегус 600 мг, принятой внутрь, повышалась при одновременном употреблении богатой жирами пищи. Значения показателей концентрации рибавирина $AUC_{(0-192ч)}$ и C_{max} увеличивались на 42 % и 66 %, соответственно, после приема препарата Копегус во время завтрака с высоким содержанием жиров по сравнению с приемом натощак. Клиническое значение результатов этого исследования с однократным приемом неизвестно. Концентрация рибавирина после многократного применения с пищей сопоставима с таковой у пациентов, принимавших пегинтерферон альфа-2а и Копегус и интерферон альфа-2 b и рибавирин. Для достижения оптимальной концентрации рибавирина в плазме крови рекомендуется принимать препарат Копегус во время еды.

Функция почек. Видимый клиренс рибавирина снижается у пациентов с клиренсом креатинина ≤ 50 мл/мин, в том числе с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (тХПН), находящихся на хроническом гемодиализе, составляя около 30 % от такового у пациентов с нормальной функцией почек. На основании результатов небольшого исследования у пациентов с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина ≤ 50 мл/мин), получавших препарат Копегус в сниженных суточных дозах 600 и 400 мг, соответственно, концентрация рибавирина в плазме крови (AUC) была на 20 % - 30 % выше, чем у пациентов с нормальной функцией почек (клиренс креатинина > 80 мл/мин), получавших стандартную дозу препарата Копегус. У пациентов с тХПН на хроническом гемодиализе, которые

получали препарат Коpegус в дозе 200 мг в сутки, средняя концентрация рибавирина (AUC) составляла приблизительно на 20% ниже от таковой у пациентов с нормальной функцией почек при приеме стандартной дозы препарата Коpegус 1000/1200 мг в сутки. При гемодиализе рибавирин выводится из плазмы крови приблизительно на 50 %, однако, в связи с большим объемом распределения рибавирина значительное его количество не выводится эффективно из организма путем гемодиализа. У пациентов с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью, получавших лечение в этом исследовании, наблюдалась повышенная частота нежелательных реакций.

Базируясь на результатах фармакокинетического моделирования, рекомендуется коррекция режима дозирования у пациентов со значительными проявлениями почечной недостаточности (см. раздел 4.2). Предполагается, что коррекция дозы приведет к плазменной концентрации рибавирина, сопоставимой с таковой у пациентов с нормальной функцией почек, получающих стандартную дозу препарата Коpegус. Большинство рекомендованных режимов дозирования для пациентов с почечной недостаточностью получены методом фармакокинетического моделирования и не изучались в клинических исследованиях.

Функция печени. Фармакокинетика рибавирина после применения однократной дозы у пациентов с нарушениями функции печени легкой, умеренной и тяжелой степени (А, В или С по классификации Чайлд-Пью) подобна таковой у пациентов контрольной группы.

Применение у пациентов в возрасте старше 65 лет. Специфической оценки фармакокинетики у лиц пожилого возраста не проводилось. Однако в ходе опубликованных популяционных фармакокинетических исследований возраст не был ключевым фактором кинетики рибавирина; определяющим фактором является функция почек.

Пациенты в возрасте до 18 лет.

Изучите инструкцию по применению лекарственных средств, применяющихся в комбинации с препаратом Коpegус в данной популяции.

Фармакокинетический анализ применения препарата Коpegус у пациентов младше 18 лет не проводился.

Популяционная фармакокинетика. Анализ популяционной фармакокинетики проводили, используя показатели концентрации в плазме крови, полученные в ходе пяти клинических исследований. Масса тела и раса были статистически значимыми независимыми переменными в модели клиренса рибавирина, но только влияние массы тела клинически значимое. Клиренс увеличивался в зависимости от массы тела и предсказуемо варьировал от 17,7 до 24,8 л/ч в зависимости от массы тела в диапазоне 44-155 кг. Клиренс креатинина (при минимальном уровне 34 мл/мин) не влиял на клиренс рибавирина.

Проникновение в семенную жидкость. Изучалось проникновение рибавирина в семенную жидкость. Концентрация рибавирина в семенной жидкости примерно в 2 раза выше, чем в плазме крови. Однако при оценке системной концентрации рибавирина у партнерши после полового акта с мужчиной, получающим лечение рибавирином, она оказалась очень незначительной по сравнению с терапевтической концентрацией рибавирина в плазме крови.

5.3 Доклинические данные по безопасности

Рибавирин оказывал эмбриотоксическое и/или тератогенное действие у всех видов животных в соответствующих исследованиях при приеме доз, значительно ниже рекомендуемых для человека. Отмечалась патология развития черепа, неба, глаз, челюсти, конечностей, скелета и ЖКТ. Частота и тяжесть тератогенного действия увеличивались при повышении дозы рибавирина. Выживаемость плода и потомства снижалась.

В исследованиях на животных, в том числе на собаках и обезьянах, токсичность рибавирина в первую очередь была направлена на эритроциты. Анемия наступает сразу после приема начальной дозы, но после прекращения лечения быстро уходит. В исследовании подострой токсичности гипопластическая анемия наблюдалась у крыс при применении высоких доз, равных 160 мг/кг/сутки.

В исследованиях по изучению токсичности многократных доз рибавирина у грызунов и собак постоянно отмечали пониженный уровень лейкоцитов и/или лимфоцитов, а у обезьян в исследовании подострой токсичности рибавирина это явление носило преходящий характер. В исследованиях по изучению токсичности многократных доз у крыс было показано лимфоидное истощение и/или истощение тимус-зависимых зон селезенки (периартериальной лимфатической муфты, белой пульпы селезенки) и в брыжеечных лимфатических узлах. После применения многократных доз рибавирина у собак отмечалась повышенная дилатация /некроз крипт двенадцатиперстной кишки, а также хронический энтерит и эрозия подвздошной кишки.

В исследованиях многократных доз на мышах, проводимых с целью изучения эффектов на яички и семенную жидкость, вызванных вследствие приема рибавирина, нарушения в семенной жидкости у животных происходили в дозах значительно ниже терапевтических. После отмены лечения наступало практически полное исчезновение токсического эффекта на яички, индуцированного рибавирином, в течение 1-2 циклов сперматогенеза.

Исследования токсичности не выявили генотоксичного действия рибавирина. В исследовании трансформации клеток *in vitro* рибавирин проявлял активность. Генотоксичное действие наблюдалось в микроядерном тесте на мышах *in vivo*. Результат анализа доминантных летелей у крыс был отрицательным, что свидетельствует о том, что, если мутации происходили бы у крыс, то они не передавались бы через мужские гаметы. Рибавирин – потенциальный канцероген для человека.

Прием рибавирина в комбинации с пегинтерфероном альфа-2а не приводил к непрогнозируемой токсичности у обезьян. Основным событием, связанным с лечением, была обратимая анемия легкой и средней степени тяжести, тяжесть которой была выше, чем при приеме одного из веществ в режиме монотерапии.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки:

Прежелатинизированный крахмал

Натрия крахмала гликолят (тип А)

Микрокристаллическая целлюлоза

Кукурузный крахмал

Магния стеарат

Пленочная оболочка:

Опадрай Розовый 03A14309 (гипромеллоза, тальк, титана диоксида (E171), оксид железа желтый (E172), оксид железа красный (E172))

Этилцеллюлоза

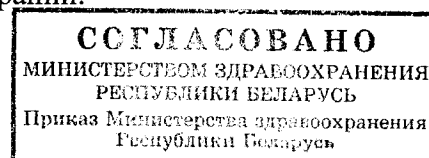
Триацетин

6.2 Несовместимость

Не применяется

6.3 Срок годности

4 года



6.4 Условия хранения

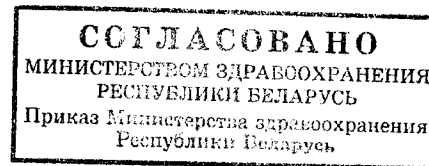
Хранить при температуре не выше 30°C.
Хранить в недоступном для детей месте.

6.5 Форма выпуска

По 168 таблеток в полимерном флаконе. По одному флакону вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

6.6 Условия отпуска из аптек

По рецепту.

**Владелец Регистрационного удостоверения**

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Грензахерштрассе 124, 4070 Базель, Швейцария
F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland

Производитель

Patheon Inc., 2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario, Canada
Патеон Инк, 2100 Синтекс Коурт, Миссиссауга, Онтарио, Канада

Претензии потребителей направлять по адресу в Минске:

220073, Беларусь, г. Минск, 1-й Загородный переулок, дом 20, 9-й этаж,
помещение 24.

тел. 375 (017) 256 23 29 (08, 78) , факс 375 (017) 256 23 06,

e-mail: belarus.safety@roche.com