

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау және
әлеуметтік даму министрлігі
Медициналық және
фармацевтикалық қызметті
бақылау комитеті Төрағасының
2016 жылғы 12 сәуір
№ N001434 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық қолдану
жөніндегі нұсқаулық**

Копегус

Саудалық атауы

Копегус

Халықаралық патенттелмеген атауы

Рибавирин

Дәрілік түрі

Үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар , 200 мг

Құрамы

Бір таблетканың құрамында

белсенді зат - 200 мг рибавирин,

қосымша заттар: желатинделген крахмал, натрий крахмалы гликолаты,
микрoкристалды целлюлоза, жүгері крахмалы, магний стеараты

қабықтың құрамы: Орадру қызғылт 03A14309**, сулы этилцеллюлоза
дисперсиясы, триацетин

** - гидроксипропилметил-целлюлоза, тальк, титанның қостотығы Е 171, темірдің (III)
сары тотығы Е 172, темірдің (III) қызыл тотығы Е 172

Сипаттамасы

Сопақша пішінді, ақшыл-қызғылттан қызғылт түске дейінгі үлбірлі
қабықпен қапталған, бір жағында RIB 200 жазуы және екінші жағында -
ROCHE жазуы бар таблеткалар

Фармакотерапиялық тобы

Жүйелі қолдануға арналған вирусқа қарсы препараттар. Тікелей әсер ететін
вирусқа қарсы препараттар. Нуклеозидтер және нуклеотидтер. Рибавирин.
АТХ коды J05AB04

Фармакологиялық қасиеттері

Фармакокинетикасы

Копегустың бір реттік дозасын ішке қабылдағаннан кейін рибавирин жеңіл және толығымен дерлік сіңеді (T_{max} медианасы 1-2 сағатты құрайды). Рибавириннің жартылай ыдырау кезеңінің орташа алғандағы терминальді фазасы Копегустың бір реттік дозасынан кейін 140 сағаттан 160 сағатқа дейінді құрайды.

Абсолюттік биожетімділігі шамамен 45-65% құрайды, бұл шамасы "бірінші өту" әсерімен байланысты болуы мүмкін. 600 мг дозасын ішке қабылдаған кездегі рибавирин клиренсінің орташа мәні 22-29 л/сағат шегінде.

Копегустың бір реттік 600 мг дозасының биожетімділігі май құрамы жоғары тамақ ішкен кезде арта түседі. Препараттың $AUC_{(0-192h)}$ және C_{max} параметрлері Копегус пен майлы тамақты бір мезгілде пайдаланған кезде сәйкесінше 42% және 66%-ға артады. Рибавириннің плазмадағы оңтайлы концентрациясына жету мақсатында препаратты тамақпен бірге қабылдау ұсынылады.

Сіңгеннен кейін рибавирин организмде жылдам таралады. 200-ден 1200 мг дейінгі бір реттік дозаларда қабылдағанда дозасы мен биожетімділік көрсеткіші арасында дозаға тәуелділік болады. Таралу көлемі (V_d) 4500 л жуықты құрайды. Рибавирин плазма ақуыздарымен байланыспайды. Негізінен, тасымалдануы e_s типті теңестіргіш нуклеозидтік тасымалдағыштың қатысуымен жүреді. Тасымалдағыштың бұл типі іс жүзінде жасушалардың барлық типтерінде қатысады және рибавириннің таралу көлемінің ауқымдылығына түрткі болатын фактор болуы мүмкін. Жаңа алынған қандағы рибавирин концентрациясының плазмадағы концентрациясына арақатынасы 60 : 1 жуықты құрайды, бұл рибавириннің эритроциттерде жинақталатындығын түсіндіріп береді. Бірнеше рет енгізген кезде рибавирин плазмада да жинақталады. Тұрақты концентрациясына тәулігіне 600 мг қабылдағанда 4 аптаның соңына қарай жетеді, орташа алғандағы тұрақты ең жоғарғы концентрациясы 2200 нг/мл құрайды.

Рибавириннің метаболизмі екі жолмен жүзеге асады: қайтымды фосфорлану және ыдырау (дерибозилдену және триазольдік карбоксилді метаболит түзілетін амидтік гидролиз).

Рибавирин организмнен баяу шығарылады. Рибавирин мен оның метаболиттері - триазолкарбоксамид пен триазолкарбон қышқылы - организмнен несеппен шығарылады. Қабылдауды тоқтатқаннан кейін рибавириннің $T_{1/2}$ 300 сағатқа жуықты құрады, бұл оның қан жасушаларынан баяу шығарылатынын көрсетеді.

Ерекше жағдайлардағы фармакокинетикасы

Бүйрек функциясының бұзылуы бар пациенттер. Бүйрек функциясы талапқа сай пациенттермен салыстырғанда (креатинин клиренсі 90 мл/минуттан артық), бүйрек жеткіліксіздігі бар науқастарда рибавириннің шығарылуы баяулайды: C_{max} және AUC мәндері артады. Ішке қабылдаған кездегі рибавириннің клиренсі плазма креатинині 2 мг/дл асатын немесе

креатинин клиренсі 50 мл/минуттан аз пациенттерде едәуір төмендейді. Рибавириннің концентрациясы гемодиализдің нәтижесінде айтарлықтай өзгермейді.

Бауыр функциясының бұзылуы бар пациенттер. Бауыр функциясының орташа немесе айқын бұзылуы бар пациенттердегі рибавириннің бір дозасының фармакокинетикасы препараттың қалыпты пациенттердегі фармакокинетикасынан өзгешеленбейді.

Егде жастағы пациенттер (65 жастан асқан). Түрлі пациенттерде препарат фармакокинетикасына зерттеу жүргізу барысында шешуші фактор жас шамасы емес, бүйрек функциясы болды, ол егде жастағы пациенттерде төмен болуы мүмкін.

18 жасқа толмаған пациенттер. 18 жасқа толмаған пациенттерде препараттың фармакокинетикасына зерттеу жүргізілген жоқ. Копегус интерферон альфа-2а және пегинтерферон альфа-2а-мен біріктіріліп 18 жастан асқан пациенттерде ғана созылмалы С гепатитін емдеуге арналған.

Нәсілдік ерекшелік: әр түрлі нәсілге жататын пациенттерде рибавириннің фармакокинетикасында клиникалық елеулі айырмашылық анықталған жоқ.

Фармакодинамикасы

Копегус – *in vitro* сынақтар барысында РНҚ- және ДНҚ-вирустарына қарсы белсенділік көрсеткен синтетикалық нуклеозидтік аналог. Рибавириннің С гепатиті вирусына қатысты әсер ету механизмі белгісіз.

Копегуспен монотерапия гепатит вирусын (НСV РНҚ) жоюда немесе бауыр гистологиясын жақсартуда 6-12 айлық курсы аяқталған кезде және емдеу аяқталғаннан кейін 6 ай өткен соң тиімсіз. С гепатитімен науқастарды Копегусты пегинтерферон альфа-2а немесе интерферон альфа-2а-мен біріктіріп емдеу интерферон препараттарымен монотерапияға қарағанда анағұрлым тиімді. Алайда вирусқа қарсы, атап айтқанда С гепатиті вирусына қарсы бұл әсерінің механизмі белгісіз.

Қолданылуы

– созылмалы С гепатитін емдеуге арналған басқа препараттармен біріктірілген ем құрамында, соның ішінде АИТВ ко-инфекциясы бар, клиникалық тұрғыдан АИТВ инфекциясының ағымы тұрақты пациенттерде.

Қолдану тәсілі және дозалары

Копегустың созылмалы С гепатитін емдеуге арналған монотерапиясының тиімсіздігіне байланысты, препаратты тек біріктірілімде тағайындау керек. Копегус препаратымен бірге пайдаланылатын дәрілік заттарды медициналық қолдану жөніндегі толық нұсқаулықпен танысып шығу керек.

Пегинтерферон альфа-2а-мен біріктіріп қолдану

Копегустың тәуліктік дозасы мен пегинтерферон альфа-2а-мен біріктіріп қолданылу ұзақтығы С гепатиті вирусының генотипі мен науқастың дене

салмағының негізінде жекелей анықталуы тиіс (*1 кестені қараңыз*). Копегустың тәуліктік дозасы екі қабылдауға бөлініп, күн сайын таңертең және кешке, тамақпен бірге ішке қабылдануы тиіс.

Созылмалы С гепатиті

Біріктірілген емнің ұзақтығы мен Копегустың тәуліктік дозасы пациент вирусының генотипіне сәйкес жекелей анықталуы тиіс.

Вирустық С гепатитінің 1 генотипін жұқтырған, вирустың РНҚ 4-ші аптада анықталатын пациенттер вирус жүктемесіне байланыссыз 48 апта бойы ем қабылдауы тиіс. Бастапқы вирустық жүктеменің төменділігі (ВЖТ, 800000 ХБ/мл аспайтын) болған жағдайда 1 генотипі бар пациенттерде немесе 4 генотипі бар, вирустың РНҚ 4-ші аптада анықталмайтын және емдеудің 24-аптасында анықталмаған деңгейінде қалатын пациенттерді 24 апта бойы емдеуге болады. Алайда 24 аптаға созылған емдеу соңында 48 апта бойы емдеумен салыстырғанда қайталану қаупінің жоғарылауымен байланысты болып шығуы мүмкін. Сондықтан, емдеудің ұзақтығы туралы мәселені шешкен кезде біріктірілген емнің көтерімділігі, сондай-ақ бауыр фиброзының нәтижесі сияқты факторларды ескеру қажет. 1 генотипі бар және бастапқы жоғары вирустық жүктемесі (ЖВЖ, 800000 ХБ/мл астам), вирус РНҚ-сы 4-ші аптада анықталмайтын және 24 аптада анықталмайтын деңгейде қалатын пациенттерде емдеу курсының қысқартылуына аса сақтықпен жол беру керек, өйткені зерттеулер деректері БВЖ тұрақты вирусологиялық жауапқа (ТВЖ) теріс әсер етуін жоққа шығаруға мүмкіндік бермейді (*2 кестені қараңыз*).

С гепатиті вирусының 2 немесе 3 генотиптері бар, вирус РНҚ-сы 4-ші аптада анықталатын пациенттер, бастапқы вирустық жүктемесіне байланыссыз, 24 апталық емдеу курсымен шектелуі мүмкін. Ұзақтығы 16 аптаға созылатын емдеуді 2 немесе 3 генотипі, бастапқы ВЖТ болатын, вирус РНҚ-сы емдеудің 4-ші аптасында анықталмайтын пациенттерде жүргізуге болады. Негізінен, 16 апталық емдеу курсы кезінде 24 апталық емдеу курсы кезіндегіге қарағанда қайталану қаупі жоғары. Аталған топтағы пациенттерде емдеудің ұзақтығы туралы шешімді қабылдағанда біріктірілген емнің көтерімділігі мен бауыр фиброзының дәрежесін есепке алу керек. 2 немесе 3 генотиптері бар, бастапқы вирустық жүктемесі жоғары, вирус РНҚ-сы 4-ші аптада анықталмайтын пациенттерде емдеудің ұзақтығын қысқартуға аса сақтықпен жол беру керек, өйткені ЖВЖ тұрақты вирусологиялық жауапқа теріс әсер ететіндігі жоққа шығарылмайды.

5 немесе 6 генотиптері бар пациенттер туралы деректер шектеулі, сондықтан олар үшін 1000-1200 мг дозада рибавиринмен біріктірілген 48 апталық емдеу курсы ұсынылады.

1 кесте. Вирустық С гепатиті бар науқастарды біріктіріп емдеу кезіндегі дозалау жөніндегі ұсынымдар

Генотип	Копегус препаратының тәуліктік дозасы	Емдеу ұзақтығы	200 мг таблеткалардың саны
---------	---------------------------------------	----------------	----------------------------

1 генотип, ВЖТ ВЖЖ-мен *	<75 кг = 1000 мг ≥75 кг = 1200 мг	24 апта немесе 48 апта	5 (2 таңертең; 3 кешке) 6 (3 таңертең; 3 кешке)
1 генотип ЖВЖ ВЖЖ-мен *	<75 кг = 1000 мг ≥75 кг = 1200 мг	48 апта	5 (2 таңертең; 3 кешке) 6 (3 таңертең; 3 кешке)
4 генотип ВЖЖ-мен*	<75 кг = 1000 мг ≥75 кг = 1200 мг	24 апта немесе 48 апта	5 (2 таңертең; 3 кешке) 6 (3 таңертең; 3 кешке)
1 немесе 4 генотип, ВЖЖ-сыз *	<75 кг = 1000 мг ≥75 кг = 1200 мг	48 апта	5 (2 таңертең; 3 кешке) 6 (3 таңертең; 3 кешке)
2 немесе 3 генотип, ТВЖ ВЖЖ-мен**	800 мг (дене салмағына байланыссыз)	16 апта немесе 24 апта	4 (2 таңертең; 2 кешке)
2 немесе 3 генотип, ЖВЖ ВЖЖ-мен**	800 мг (дене салмағына байланыссыз)	24 апта	4 (2 таңертең; 2 кешке)
2, 3 генотип, ВЖЖ-сыз**	800 мг (дене салмағына байланыссыз)	24 апта	4 (2 таңертең; 2 кешке)

*ВЖЖ** - 4-ші аптадағы вирусологиялық жылдам жауап (вирус РНҚ анықталмайды) вирус РНҚ 24-ші аптада анықталмайды.

*ВЖЖ*** - 4-ші аптадағы вирусологиялық жылдам жауап (вирус РНҚ анықталмайды).

ТВЖ – төмен вирустық жүктеме (800000ХБ/мл аспайды);

ВВН – жоғары вирустық жүктеме (800000 ХБ/мл аспайды).

Алдыңғы емдеу тиімсіз болған кездегі созылмалы С гепатиті

Пегинтерферон альфа-2а-мен (аптасына 180 мкг) біріктірілген Копегустың ұсынылатын дозасы дене салмағы 75 кг аз науқастар үшін 1200 мг және дене салмағы 75 кг және одан жоғары науқастар үшін, генотипіне байланыссыз тәулігіне 1000 мг құрайды. Копегусты ас ішу кезінде қабылдайды. 1 немесе 4 генотип үшін емдеудің ұсынылатын дозасы 72 апта және 2 немесе 3 генотиптер үшін – 48 аптаны құрайды.

Біріккен АИТВ- С гепатиті инфекциясы

Аптасына бір рет 180 мкг дозадағы пегинтерферон альфа-2а-мен біріктірілген Копегустың ұсынылатын дозасы С гепатиті вирусының генотипіне байланыссыз 48 апта бойына күніне 800 мг құрайды. Копегуспен 800 мг асатын дозада және ұзақтығы 48 аптадан аз уақытқа біріктіріп емдеудің тиімділігі мен қауіпсіздігі зерттелген жоқ.

Бұрын емделмеген пациенттерде жауаптың болжамдылығы (предиктивтілігі) және емдеудің әсерінің болмауы

12 аптадағы ерте білінген, вирустық жүктеменің төмендеуі ретінде анықталатын вирусологиялық жауап, бастапқысынан 2 ондық логарифмнен артық (log10) немесе вирус РНҚ (HCV RNA) вирустық жүктемесінің анықталмайтын деңгейі, емдеуге тұрақты вирусологиялық жауаптың предикторы болып табылады (2 кестені қараңыз).

2 кесте. Созылмалы С гепатитімен науқастарды пегинтерферон альфа-2а және Копегуспен біріктіріп емдеудің ұсынылған дозалау режимінде емдеудің 12 аптасында емдеуге вирусологиялық жауаптың болжамдылығы

	Теріс нәтиже			Оң нәтиже		
	12 аптада жауап жоқ	ТВЖ жоқ	Болжамдылығы	12 аптада жауап бар	ТВЖ бар	Болжамдылығы
1 генотип	102	97	95% (97/102)	467	271	58% (271/467)

(n=569)							
2 және 3 генотип (n=96)	3	3	100% (3/3)	93	81	87% (81/93)	

Осыған ұқсас предиктивтік теріс нәтиже біріккен АИТВ- С гепатиті инфекциясы бар пациенттерде пегинтерферон альфа-2а-мен монотерапияда немесе Копегуспен біріктіріп емдеуде (100% (130-дың 130-ында) және 98% (85-тің 83-і), сәйкесінше) байқалды. 45% (110-ның 50-і) және 70% (84-тің 59-ы) предиктивтік оң нәтиже 1 генотипі, 2 және 3 генотиптері бар және АИТВ-инфекциясымен біріккен, біріктірілген емді қабылдаған науқастардың тобында байқалды.

Алдыңғы емдеу тиімсіз болған пациенттерде жауаптың болжамдылығы (предиктивтілігі) және емдеудің әсерінің болмауы
Науқастарда 48 апта (2 және 3 генотип) немесе 72 апта (1 және 4 генотип) бойы алдыңғы емдеу тиімсіз болған жағдайда, емдеу тиімділігінің предикторы емдеудің 12-ші аптасындағы вирустың супрессиясы болып табылады (С гепатиті вирусының РНҚ анықталмайтын деңгейі, немесе 50 ХБ/мл аз концентрациясы). Вирустық супрессияның предиктивтік теріс нәтижелері емдеудің 12-ші аптасында 48 және 72 апталық емдеу курсы үшін 96% (380-нің 363-і) құрайды. Предиктивтік оң нәтиже 48 апталық емдеу курсы үшін 35% (20/57), 72 апталық емдеу курсы үшін – 57% (100-дің 57-сі) құрайды.

Интерферон альфа-2а-мен біріктіріп қолдану

Инъекцияға арналған ерітінді түріндегі интерферон альфа-2а-мен біріктіріп қолданғандағы Копегустың ұсынылатын дозасы пациенттің дене салмағына байланысты есептеп шығарылады (3 кестені қараңыз).

Емдеудің ұзақтығы

Копегус және интерферон альфа-2а біріктіріп ем жүргізген кезде емдеу ұзақтығы кемінде 6 айды құрайды. Вирустың 1 генотипі бар пациенттер 48 апта бойы біріктірілген емді қабылдауы тиіс. Вирустың басқа генотиптері бар пациенттер үшін емдеуді 48 аптаға дейін ұзарту туралы шешім басқа болжамды факторларға негізделуі тиіс (бастапқы жоғары вирустық жүктеме, ер жыныстылар, 40 жастан асқандар және биоптатты гистологиялық зерттеу кезінде бауырдың көпір тәрізді фиброзының болуы сияқты).

Емдеуді тоқтату

Егер 12 аптаға қарай вирустық жүктеменің бастапқысынан 2 ондық логарифмнен артық (log10) төмендеуіне немесе РНҚ вирусының (HCV RNA) вирустық жүктемесінің анықталмайтын деңгейіне қол жетпесе, емдеуді тоқтату керек. Сондай-ақ емдеуді, егер 24 аптаға қарай РНҚ вирусының (HCV RNA) вирустық жүктемесіне қол жеткізілмесе тоқтату керек.

3 кесте. Копегусты созылмалы С гепатиті бар пациенттерді интерферон альфа-2а-мен біріктіріп емдеуде дозалау жөніндегі ұсынымдар

Пациенттің дене салмағы (кг)	Копегустың тәуліктік дозасы	Емдеудің ұзақтығы	200 мг таблеткалардың саны
< 75	1000 мг	24 немесе 48 апта	5 (2 таңертең және 3 кешке)
> 75	1200 мг	24 немесе 48 апта	6 (3 таңертең және 3 кешке)

Дозалау жөніндегі арнайы ұсынымдар

Жағымсыз реакциялар дамыған жағдайда дозасын өзгерту

Жағымсыз реакциялар немесе зертханалық көрсеткіштердің өзгерістері пайда болған жағдайда, Копегусты пегинтерферон альфа-2а немесе интерферон альфа-2а-мен біріктіріп емдеу барысында препараттардың әрқайсысының дозаларын жағымсыз құбылыстардың айқындығы азайғанға дейін өзгерту керек. Бұл құбылыстар сақталып қалған жағдайда, Копегустың дозасын өзгерткеннен кейін емдеуді тоқтату қажет болуы мүмкін.

Клиникалық сынақтардың нәтижелері бойынша, емдеуден туындаған анемия дамыған жағдайларда дозасын өзгерту жөніндегі нұсқаулық әзірленді (4 кестені қараңыз).

4 кесте. Емдеудің нәтижесінде туындаған анемияны қайтару үшін Копегустың дозасын өзгерту жөніндегі нұсқаулық

Зертханалық мәндер	Дозасын күніне 600 мг * дейін азайту керек, егер:	Препаратты қабылдауды тоқтату керек, егер**:
Жүрек ауруы жоқ пациенттердегі гемоглобин	< 100 г/л	<85 г/л
Жүрек аурулары бар пациенттердегі гемоглобин	емдеу барысындағы кез келген 4 апта ішінде 20 г/л-ден астамға төмендету (дозасын үнемі азайтып отыру)	<120 г/л 4 аптадан соң дозасын төмендету

- Копегустың дозасы тәулігіне 600 мг дейін төмендетілетін, 200 мг бір таблеткадан таңертең және екі таблеткадан кешке қабылдайтын пациенттер

** көрсеткіштері қалыпқа түскен жағдайда, Копегустпен тәулігіне 600 мг дозада емдеуді қайта бастауға болады, Копегустың дозасын ары қарай тәулігіне 800 мг дейін арттыру – дәрігердің қалауы бойынша жүзеге асырылады. Алайда Копегустың жоғарырақ дозаларына қайта келу ұсынылмайды.

Бүйрек жеткіліксіздігі кезінде қолданылуы

Дозалаудың стандартты режимдерін қолданған кезде (науқастың дене салмағының шегі – 75 кг бойынша түзетіледі) бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде Копегустың қан плазмасындағы концентрациялары бүйрек функциясы қалыпты пациенттердегі осыған ұқсас көрсеткіштерден артық болады, бұл анемияның даму жиілігінің артуына және сирек жағдайда, дозасын азайту қажеттілігіне алып келеді. Осыған байланысты креатинин клиренсі (КК) 50 мл/минуттан төмен немесе тең пациенттерде Копегустың жалпы тәуліктік дозасын 5 кестеде көрсетілгендей төмендету қажет.

5 кесте. Бүйрек жеткіліксіздігі кезіндегі дозасын өзгерту

Креатинин клиренсі	Копегустың дозасы (тәуліктік)
30-дан 50 мл/мин дейін	Дозаларын кезектестіру, тәулік аралатып 200 мг және 400 мг
30 мл/минуттан аз	тәулігіне 200 мг
Гемодиализ	тәулігіне 200 мг

Емдеуді аса сақтықпен бастау (немесе жалғастыру, егер бүйрек жеткіліксіздігі вирусқа қарсы емдеудің аясында дамыса) керек; сәйкесінше түзету шараларын қоса, гемоглобин деңгейін мұқият бақылау керек. Күрделі жағымсыз құбылыстар немесе зертханалық көрсеткіштердегі күрделі ауытқулар дамыған жағдайда Копегуспен емдеуді аталған жағымсыз құбылыстар басылғанға немесе олардың айқындығы азайғанға дейін тоқтата тұру керек. Егер көтерімсіздік құбылыстары емдеуді қайта бастаған кезде қайталанса, Копегуспен емдеуді тоқтату керек. Қазіргі кезде Копегус препаратының бүйрек жеткіліксіздігі бар бала жастағы пациенттерде қолданылуына қатысты қауіпсіздігі немесе тиімділігі туралы деректер жоқ.

Жағымсыз әсерлері

Клиникалық зерттеулер

Біріктіріп емдеудің нәтижесіндегі жағымсыз құбылыстардың типі мен жиілігіне интерферон альфа-2а немесе пегинтерферон альфа-2а белгілі қауіпсіздік бейіні және рибавиринді қабылдаумен байланысты жағымсыз әсерлері түрткі болды.

Созылмалы С гепатиті бар ересек пациенттер

Копегус препаратын 1000/1200 мг дозада және пегинтерферон альфа-2а 180 мкг дозада 48-апталық қолданумен салыстырғанда, емдеудің ұзақтығын 24 аптаға дейін және Копегус препаратының дозасын 800 мг дейін төмендету жағымсыз құбылыстар санының (3%-ға қарсы 11%), қауіпсіздігіне байланысты емдеудің мерзімінен бұрын тоқтатылған жағдайлары (5%-ға қарсы 13%) және Копегус препаратының дозасын түзету қажеттілік жағдайларының (19%-ға қарсы 39%) азаюына алып келді.

Бұрын емдеуге жауап бермеген созылмалы С гепатиті бар пациенттер, (алдыңғы ем тиімсіз болған жағдайда)

Пегилленген интерферон альфа-2а/рибавиринмен алдыңғы емдеу әрекеттері тиімсіз болған пациенттерді 72- және 48-апталық емдеу курстары бар клиникалық сынақтарда пегинтерферон альфа-2а тоқтатылу жиілігі 12%, ал Копегус препаратының тоқтатылу жиілігі – емдеу ұзақтығы 72 апталық топтағы пациенттер үшін жағымсыз құбылыстардың немесе зертханалық көрсеткіштердің өзгерістері салдарынан 13% құрады. Салыстыру үшін, 48 апталық емдеуде пегинтерферон альфа-2а тоқтатылуы 6%, ал Копегус препаратының тоқтатылуы - 7% құрады. Осы сияқты,

бауыр циррозы бар пациенттерде пегинтерферон альфа-2а мен Коpegус препаратының тоқтатылу көрсеткіштері 48 апталық курсымен (6% және 6%) салыстырғанда, 72 апталық емдеу курсы кезінде жоғары болды (13% және 15%). Емдеу гематологиялық уыттылығы салдарынан тоқтатылған пациенттер аталған зерттеуден шығарылып тасталды.

Ұзақтығы 48 аптаға созылған басқа клиникалық зерттеуге бауырдың үдемелі фиброзы немесе циррозы бар (Исхак шкаласы 3-тен 6 дейін), алдыңғы емдеу әрекеттеріне жауап бермеген, тромбоциттердің бастапқы саны бар болғаны $50000/\text{мм}^3$ болған пациенттер кірістірілді. Бұл зерттеудегі пациенттерде үдемелі цирроз/фиброздың таралуы жоғары және тромбоциттердің бастапқы саны аз болғандықтан, гематологиялық зертханалық өзгерістердің жиілігі зерттеудің алғашқы 20 аптасы ішінде мынадайды құрады: гемоглобин <10 г/дл, 26.3%; НАС (нейтрофилдердің абсолюттік саны) $<750/\text{мм}^3$, 30%; тромбоциттер саны $<50000/\text{мм}^3$, 13%.

АИТВ-ВСГ біріккен инфекциясы

АИТВ-ВСГ ко-инфекциясы бар пациенттерде пегинтерферон альфа-2а монотерапия ретінде немесе Коpegус препаратымен біріктіріп қолданған кездегі жағымсыз құбылыстардың клиникалық бейіні тек СВГ инфекциясы бар пациенттердегідей болды. $\text{CD4}+$ жасушалар саны $<200/\text{мкл}$ ко-инфекциясы бар пациенттер үшін қауіпсіздігіне қатысты мәліметтер шектеулі (зерттеу қатысушыларының саны=51). NR 15961 зерттеуі барысында жағымсыз құбылыстардың, зертханалық көрсеткіштердің ауытқуларының және ЖИТС анықтап беретін оқиғалардың туындауы себепті емдеуді тоқтатудың жиілігі монотерапия ретіндегі пегинтерферон альфа-2а үшін 16% және 48 апта бойы 800 мг дозадағы Коpegус препаратымен біріктірілген пегинтерферон альфа-2а үшін 15% құрады. Сәйкесінше 4% немесе 3% пациентте пегинтерферон альфа-2а немесе пегинтерферон альфа-2а/Коpegус біріктірілімінің курсы зертханалық көрсеткіштердің ауытқулары себепті тоқтату қажет болды. Біріктіріп емдеу кезінде пегинтерферон альфа-2а дозасын өзгерту 39% жағдайда, Коpegус препаратының дозасын өзгерту – біріккен инфекциясы бар пациенттерде 37% жағдайда қажет болды. Күрделі жағымсыз құбылыстар пегинтерферон альфа-2а монотерапия ретінде немесе Коpegус препаратымен біріктіріп қабылдаған сәйкесінше 21% және 17% пациентте тіркелді.

Пегинтерферон альфа-2а қолдану $\text{CD4}+$ жасушалардың пайыздық төмендеуімен емес, $\text{CD4}+$ жасушалардың абсолюттік санының азаюымен астасты. $\text{CD4}+$ жасушалар санының азаюы келесі қадағалау кезеңі барысында бастапқы мәндеріне қайтып келген. Пегинтерферон альфа-2а пайдалану емдеу немесе келесі қадағалау барысында АИТВ вирусемиясының бақылануына елеулі теріс әсерін тигізген жоқ.

6 кестеде АИТВ және АИТВ-СВГ ко-инфекциясы бар, пегинтерферон альфа-2а мен Коpegус препаратының түрлі біріктірілімдерін қабылдаған $\geq 10\%$ пациентте туындаған қолайсыз жағымсыз әсерлері туралы деректер келтірілген. Рибавиринді интерферон-альфамен біріктіріп қабылдаған пациенттерде тіркелген жағымсыз құбылыстар елеулі дәрежеде Коpegус

препаратын пегинтерферон альфа-2а-мен қолданғандағы байқалатындарға ұқсайды.

6 кесте. **Жағымсыз реакциялар (туындау жиілігі $\geq 10\%$)**

	СВГ		АИТВ-СВГ	СВГ бар, бұрын Пегинтерферо н альфа-2а- мен емдеуге жауап бермеген пациенттер
	Копегус 800 мг + Пегинтерферон альфа-2а 180 мкг (NV15492 зерттеуі) 24 апта Пациенттердің саны = 207	Копегус 1000 немесе 1200 мг + Пегинтерферон альфа-2а 180 мкг NV15801+ NV15942 зерттеулері) 48 апта Пациенттердің саны = 887	Копегус 800 мг + Пегинтерферон альфа-2а 180 мкг (NR15961 зерттеуі) 48 апта Пациенттердің саны = 288	Копегус 1000 немесе 1200 мг + Пегинтерферон альфа-2а 180 мкг (MV17150 зерттеуі) 72 апта Пациенттердің саны = 156
Ағзалар жүйесі	%	%	%	%
Метаболизм және тамақтану бұзылулары				
Анорексия	20%	27%	23%	15%
Салмақтың төмендеуі	2%	7%	16%	9%
Психика бұзылулары				
Ұйқысыздық	30%	32%	19%	29%
Қозу	28%	24%	15%	17%
Депрессия	17%	21%	22%	16%
Зейін бұзылулары	8%	10%	2%	5%
Жүйке жүйесінің бұзылыстары				
Бас ауыруы	48%	47%	35%	32%
Бас айналуы	13%	15%	7%	10%

	СВГ		АИТВ-СВГ	СВГ бар, бұрын Пегинтерферо н альфа-2а- мен емдеуге жауап бермеген пациенттер
	Копегус 800 мг + Пегинтерферон альфа-2а 180 мкг (NV15492 зерттеуі) 24 апта Пациенттердің саны = 207	Копегус 1000 немесе 1200 мг + Пегинтерферон альфа-2а 180 мкг NV15801+ NV15942 зерттеулері) 48 апта Пациенттердің саны = 887	Копегус 800 мг + Пегинтерферон альфа-2а 180 мкг (NR15961 зерттеуі) 48 апта Пациенттердің саны = 288	Копегус 1000 немесе 1200 мг + Пегинтерферон альфа-2а 180 мкг (MV17150 зерттеуі) 72 апта Пациенттердің саны = 156
<i>Тыныс алу жүйесі, кеуде қуысы мен көкірекорта ағзалары тарапынан бұзылулар</i>				
Диспноэ (ентігу)	11%	13%	7%	11%
Жөтел	8%	13%	3%	17%
<i>Асқазан-ішек жолы тарапынан бұзылулар</i>				
Жүрек айнуы	29%	28%	24%	24%
Диарея	15%	14%	16%	13%
Іштің ауыруы	9%	10%	7%	9%
<i>Тері мен теріасты тіндері тарапынан бұзылулар</i>				
Алопеция	25%	24%	10%	18%
Қышыну	25%	21%	5%	22%
Дерматит	15%	16%	1%	1%
Терінің кұрғауы	13%	12%	4%	17%

	СВГ		АИТВ-СВГ	СВГ бар, бұрын Пегинтерферо н альфа-2а- мен емдеуге жауап бермеген пациенттер
	Копегус 800 мг + Пегинтерферон альфа-2а 180 мкг (NV15492 зерттеуі) 24 апта Пациенттердің саны = 207	Копегус 1000 немесе 1200 мг + Пегинтерферон альфа-2а 180 мкг NV15801+ NV15942 зерттеулері) 48 апта Пациенттердің саны = 887	Копегус 800 мг + Пегинтерферон альфа-2а 180 мкг (NR15961 зерттеуі) 48 апта Пациенттердің саны = 288	Копегус 1000 немесе 1200 мг + Пегинтерферон альфа-2а 180 мкг (MV17150 зерттеуі) 72 апта Пациенттердің саны = 156
<i>Бұшықет, дәнекер тіндер жүйесі мен сүйектер тарапынан болатын бұзылулар</i>				
Миалгия	42%	38%	32%	22%
Артралгия	20%	22%	16%	15%
<i>Жалпы сипаттағы бұзылулар және енгізген жердегі реакциялар</i>				
Шаршау	45%	49%	40%	36%
Гипертермия	37%	39%	41%	20%
Қалтырау	30%	25%	16%	12%
Инъекция орнындағы реакциялар	28%	21%	10%	12%
Астения	18%	15%	26%	30%
Ауыру	9%	10%	6%	6%

Келесі жағымсыз әсерлер $\geq 1\%$, бірақ $< 10\%$ жиілікпен СВГ және СВГ/АИТВ бар, пегинтерферон альфа-2а/Копегус препараттарының біріктірілімін немесе пегинтерферон альфа-2а монотерапияда қабылдаған пациенттерде тіркелген:

Инфекциялық және паразиттік аурулар: қарапайым герпес вирусы, жоғарғы тыныс жолдарының инфекциялары, бронхит, оральді кандидоз

Қан және лимфа жүйесі тарапынан болатын бұзылулар: лимфаденопатия, анемия, тромбоцитопения

Эндокринді жүйе тарапынан болатын бұзылулар: гипотиреоз, гипертиреоз

Нейропсихикалық бұзылулар: жады бұзылулары, дәм сезудің бұзылулары, парестезия, гипестезия, тремор, әлсіздік, эмоционалдық бұзылыстар, көңіл-күй ауытқулары, күйгелектік, озбырлық, либидо төмендеуі, бас сақинасы, ұйқышылдық, гиперестезия, түнгі қорқыныштар, естен тану, үрейлену

Көру мүшелері тарапынан болатын бұзылулар: бұлыңғыр көру, ксерофтальмия, көздің қабынуы, көздің ауыруы

Есту мүшелері мен тепе-теңдік тарапынан болатын бұзылулар: вертиго, құлақтың ауыруы

Жүрек тарапынан болатын бұзылулар: жүрек қағысының жиілеуі, шеткергі ісіну, тахикардия

Қантамырлар тарапынан болатын бұзылулар: қан кернеулері

Тыныс алу жүйесі, кеуде қуысы және көкірекорта ағзалары тарапынан болатын бұзылулар: тамақтың ауыруы, ринит, ринофарингит, мұрын маңы қойнауларының шырышты қабығының ісінуі, дене жүктемесі кезіндегі ентігу, мұрыннан қан кету

Асқазан-ішек жолы тарапынан болатын бұзылулар: құсу, диспепсия, метеоризм, ауыздың құрғауы, ауыздың ойық жаралануы, қызыл иектердің қанағыштығы, стоматит, дисфагия, глоссит

Тері мен теріасты тіндері тарапынан болатын бұзылулар: тері зақымданулары, бөртпе, экзема, псориаз, есекжем, фотосезімталдық, қатты тершендік, түнде терлеу

Қаңқа-бұлшықет жүйесі, дәнекер тіндер мен сүйектер тарапынан болатын бұзылулар: сүйектердің ауыруы, арқаның ауыруы, мойынның ауыруы, бұлшықет құрысулары, бұлшықеттердің әлсіздігі, қаңқа-бұлшықет ауыруы, артрит

Жыныс мүшелері мен сүт бездері тарапынан болатын бұзылулар: импотенция

Жалпы сипаттағы асқынулар және енгізген жердегі реакциялар: тұмау тәрізді аурулар, жалпы дімкәстану, летаргия, қан кернеулер, кеудедегі ауыру, шөлдеу

АИТВ-СВГ ко-инфекциясы бар, пегинтерферон альфа-2а/Копегус біріктірілімін қабылдаған $\geq 1\%$ - $\leq 2\%$ пациентте байқалған басқа жағымсыз реакцияларға мыналар кіреді: гиперлактатемия/лактоацидоз, тұмау, пневмония, аффективтік құбылмалық, апатия, құлақтағы шыңыл, жұтқыншақ-көмей ауыруы, хейлит, жүре пайда болған липодистрофия және хроматурия.

Басқа альфа интерферондарды қолданғандағы сияқты, келесі жағымсыз құбылыстардың жиі емес немесе сирек жағдайлары клиникалық зерттеулер барысында пегинтерферон альфа-2а/Копегус препараттарының

біріктірілімін немесе пегинтерферон альфа-2а монотерапия түрінде қабылдаған пациенттерде тіркелді: төменгі тыныс жолдарының инфекциялары, тері инфекциялары, сыртқы отит, эндокардит, суицид әрекеттері, артық дозалану, бауыр функциясының бұзылуы, бауырдың майлы дистрофиясы, холангит, бауырдағы қатерлі жаңа түзілім, пептидтік ойық жара, асқазан-ішектен қан кету, панкреатит, аритмия, жүрекшелердің фибрилляциясы, перикардит, аутоиммундық феномен (мысалы, идиопатиялық тромбоцитопениялық пурпура, тиреоидит, псориаз, ревматоидтық артрит, жүйелі қызыл жегі), миозит, шеткергі невропатия, саркоидоз, өліммен аяқталған интерстициальді пневмония, өкпе эмболиясы, мөлдір қабықтың ойық жарасы, кома және миішілік қан құйылу, тромбоцитопениялық акроангиотромбоз, психоздық бұзылыс және елестеулер.

Аса сирек жағдайларда бөлек немесе рибавиринмен біріктіріп пайдаланылған пегинтерферон альфа-2а препаратын қоса, альфа интерферондары апластикалық анемияны қоса, панцитопениямен астасуы мүмкін.

Зертханалық талдаулардың деректері: пегинтерферон альфа-2а немесе интерферон альфа-2а-мен біріктірілген Копегус препаратының клиникалық сынақтары барысында аномальді зертханалық мәндердің көпшілігі дозасын түзеткеннен кейін қалпына келген.

Рибавириннің уыттылығының үйреншікті көрінісі гемолиз болып табылады. Гемоглобин деңгейлерінің <10 г/дл дейін төмендеуі 1000/1200 мг Копегус препаратын пегинтерферон альфа-2а-мен біріктіріп 48 апта бойы қабылдаған пациенттердің 15%-ында және Копегус препаратын интерферон альфа-2а-мен біріктіріп қабылдаған пациенттердің 19%-ында дерлік байқалды. Копегус препаратының 800 мг дозасын пегинтерферон альфа-2а-мен біріктіріп 24 апта бойы қолданғанда 3% пациентте гемоглобин деңгейінің <10 г/дл дейін төмендегені байқалды. Дегенмен, пациенттердің емделуді тек гемоглобин деңгейінің төмендеуіне байланысты ғана тоқтатуға мәжбүр болу ықтималдығы аз. Көп жағдайларда гемоглобиннің төмендеуі емдеудің басында тіркелді және ретикулоциттер мөлшерінің компенсаторлық артуымен бір мезгілде тұрақтанды.

АИТВ-СВГ ко-инфекциясы бар пациенттердегі зертханалық зерттеулер деректері

Нейтропения, тромбоцитопения және анемия сияқты гематологиялық уыттылық АИТВ-СВГ ко-инфекциясы бар пациенттерде жиі тіркелсе де, көп жағдайларда оны дозасын өзгерту және өсу факторларын пайдалану арқылы жоюға мүмкіндік болды және емдеуді мерзімінен бұрын тоқтатуды сирек қажет етті. НАС деңгейлерінің (нейтрофилдердің абсолюттік саны) 500 жасуша/мм³ төмендеуі пегинтерферон альфа-2а монотерапия ретінде және біріктірілген емді қабылдаған сәйкесінше 13% және 11% пациентте байқалды. Тромбоциттер санының 50000/мм³ төмендеуі пегинтерферон альфа-2а монотерапия ретінде және біріктірілген емді қабылдаған

сәйкесінше 10% және 8% пациентте байқалды. Анемия (гемоглобин <100 г/л) пегинтерферон альфа-2а монотерапия ретінде және біріктірілген емді қабылдаған сәйкесінше 7% және 14% пациентте тіркелді.

Зертханалық көрсеткіштердің қалыптан ауытқулары

Бала жастағы пациенттер: гемоглобин, нейтрофилдер мен тромбоциттер деңгейі төмендеген кезде дозасын азайту немесе емдеуден толықтай бас тарту қажет болуы мүмкін. Зертханалық көрсеткіштердің клиникалық зерттеулер кезінде анықталған қалыптан ауытқуларының көпшілігі емдеуді тоқтатқаннан кейін қысқа уақыт ішінде бастапқы деңгейіне қайтып келіп отырған.

Постмаркетингтік тәжірибе

Постмаркетингтік қадағалау кезеңінде пегинтерферон альфа-2а және рибавиринмен біріктіріп емдеу кезінде полиморфты эритема, Стивенс-Джонсон синдромы, уытты эпидермальді некролиз, шынайы эритроциттік аплазия (ШЭЦА) мен гомицидальді бейімділіктер дамыған жағдайлар туралы хабарламалар саны өте аз түсті.

Копегус препаратымен және альфа интерферондармен біріктіріп емдеу кезіндегі сусыздану сирек білінді.

Басқа альфа интерферондарды қолданғандағы сияқты, пегинтерферон альфа-2а және Копегус препаратымен біріктіріп емдеу кезінде торқабықтың ажырауы байқалған.

Басқа альфа интерферондарды қолданғандағы сияқты, пегинтерферон альфа-2а монотерапия ретінде немесе Копегус препаратымен біріктірілген емді қолданғанда бауыр және бүйрек трансплантаттарының қабылданбай ажырауы байқалды.

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- рибавиринге немесе препарат компоненттерінің кез келгеніне аса жоғары сезімталдық
- жүктілік және лактация кезеңі. Бала туатын жастағы әйелдерде тікелей емдеуді бастар алдында тестінің көмегімен жүктіліктің бар-жоқтығын анықтау керек. Пациенттердің жұптары емдеу кезінде, сондай-ақ емдеу аяқталғаннан кейін 7 ай бойы контрацепцияның сенімді құралдарын пайдалануы қажет.
- гемоглобинопатиялар (талассемия, орақ тәрізді жасушалы анемия)
- күрделі декомпенсацияланған кардиологиялық аурулар
- бауыр функциясының декомпенсациясы
- бауыр функциясының декомпенсациясымен жүретін бауыр циррозы (АИТВ-С гепатиті біріккен инфекциясы бар пациенттерде Чайлд-Пью шкаласы бойынша 6 балл және одан да жоғары)
- айқын депрессия және суицидтік көңіл-күй
- балалар мен 18 жасқа дейінгі жасөспірімдер.

Копегусты жұптары жүкті ерлер қолданбауы тиіс.

Дәрілермен өзара әрекеттесуі

Копегустың пегинтерферон альфа-2а, интерферон альфа-2b және антацидтермен біріктірілімінің өзара әрекеттесуіне зерттеулер жүргізілді. Копегустың концентрациялары монотерапия немесе пегинтерферон альфа-2а және интерферон альфа-2b-мен біріктірге кезде өзгеріссіз қалады.

Жартылай шығарылу кезеңі ұзақ болғандықтан, дәрілермен өзара әрекеттесу мүмкіндігі Копегусты қабылдауды тоқтатқаннан кейін екі айға дейін (рибавириннің жартылай шығарылуының 5 кезеңі) сақталуы мүмкін. Копегус Р450 цитохромының энзимдерін бәсеңдетпейді және индукцияламайды. Сәйкесінше, Копегустың Р450 ферменттік жүйесімен өзара әрекеттесу мүмкіндігі өте аз.

Антацидтер: 600 мг рибавириннің биожетімділігі құрамында магний, алюминий және метикон бар антацидтерді бір мезгілде қабылдаған кезде төмендейді: жиынтық концентрациясы (қисық астындағы ауданы) 14%-ға артады. Бұл өзара әрекеттесудің клиникалық маңызы жоқ.

Нуклеозидтер аналогтары: рибавирин зидовудин мен ставудиннің фосфорлануын бәсеңдетеді. Бұл нәтижелердің клиникалық мәні белгісіз, бірақ Копегусты зидовудинмен немесе ставудинмен бір мезгілде қабылдау қан плазмасындағы АИТВ концентрациясының артуына алып келуі мүмкін деп шамалауға болады. Сондықтан Копегусты жоғарыда көрсетілген екі препараттың біреуімен бір мезгілде қабылдап жүрген пациенттерде АИТВ РНҚ деңгейін қадағалап отыру ұсынылады. Егер АИТВ РНҚ деңгейлері жоғарыласа, Копегусты нуклеозидтердің кері транскриптаза тежегіштерінің препараттарымен бірге қолдануды қайта қарастыру керек.

Диданозин (ddI.): диданозин мен рибавиринді бірге қолдану ұсынылмайды. Оларды бірге тағайындаған кезде диданозин мен оның метаболиттерінің концентрациясы артады. Аталған дәрілік заттарды бір мезгілде қолданғанда бауырдың ауыр жеткіліксіздігі, шеткергі нейропатия, панкреатит, симптоматикалық гиперлактацидемия/лактоацидоз жағдайлары тіркелді.

Азатиоприн: рибавирин инозинмонофосфатдегидрогеназаны тежеу қабілетіне ие бола отырып, азатиоприннің метаболизміне, б-метилтиоинозинмонофосфаттың жинақталуына алып келе отырып әсер етуі мүмкін, бұл өз кезегінде азатиопринді қабылдап жүрген пациенттерде миелоуыттылықтың дамуын туғызады.

Жекелеген жағдайларда, рибавирин мен азатиопринді бірге қолданудың пайдасы әлеуетті қаупінен асатын болса, қан көрсеткіштерін мұқият бақылау және миелоуыттылық белгілері пайда болған жағдайда, емдеуді тоқтату керек.

Айрықша нұсқаулар

Копегустың созылмалы С гепатитін емдеу үшін монотерапиядағы тиімсіздігіне байланысты, препаратты тек біріктірілімде тағайындау керек. Емдеу білікті дәрігердің қадағалауымен жүруі тиіс, өйткені емдеу барысында болуы мүмкін жағымсыз реакциялар дозасын төмендетуді, ары

карай емдеуді уақытша тоқтатуды немесе мүлдем тоқтатуды қажет етуі мүмкін.

Тератогендік қаупі: Копегусты қабылдауды бастағанға дейін дәрігер пациентке тератогендік қаупінің бар екендігі, тиімді және ұзаққа созылатын контрацепция қажеттілігі туралы, препаратты қабылдау аясында тиімсіз контрацепцияның салдарынан жүктілік басталып кеткен жағдайда ұрық үшін салдарлары болуы мүмкіндігі туралы толықтай ақпарат беруі тиіс.

Аса жоғары сезімталдықтың жедел реакциялары: аса жоғары сезімталдық реакциялары (есекжем, ісіну, бронхтардың обструкциясы, анафилаксия) дамыған жағдайда Копегусты қабылдауды дереу тоқтату және сәйкесінше емді тағайындау керек. Терідегі қысқамерзімді бөртпелер емдеуді тоқтатуды қажет етпейді.

Гемоліз, жүрек-қантамыр жүйесіне әсері: қандағы гемоглобин деңгейі төмендеген кезде Копегустың дозасын төмендету немесе емдеуді тоқтату қажет (*4 кестені қараңыз*). Копегустың жүрек-қантамыр жүйесіне тікелей әсер етпейтіндігіне қарамастан, қабылдау аясында туындайтын анемия, жүрек функциясының бұзылуына және/немесе бұрыннан бар жүректің ишемиялық ауруы (ЖИА) ағымының нашарлауына алып келуі мүмкін. Сондықтан айқын немесе тұрақсыз ЖИА өршулері бар пациенттерге Копегусты ерекше сақтықпен тағайындау керек. Ондай пациенттерде жүрек-қантамыр жүйесінің функциясын бағалау емдеу басталғанға дейін жүргізілуі, сондай-ақ емдеу барысында тиісінше бақыланып отыруы тиіс. Жүрек-қантамыр жүйесінің функциясы нашарлаған жағдайда препаратпен емдеу уақытша тоқтатылу тұруы немесе мүлдем тоқтатылуы тиіс (*4 кестені қараңыз*). Жүрек-қантамыр жүйесі функциясының бұзылулары бар пациенттерге емдеу басталғанға дейін электрокардиографиялық зерттеуден өту және емдеу кезінде зерттеуді ұдайы қайталап отыру ұсынылады.

Копегусты алдыңғы ем тиімсіз болған жағдайда созылмалы С гепатиті бар және емдеуді жағымсыз гематологиялық әсерлерінің себебінен тоқтатқан пациенттерді емдеуде пегинтерферон альфа-2а-мен біріктіріп пайдалану зерттелген жоқ. Дәрігер ондай пациенттерде емдеуді бастамас бұрын, қауіптері мен артықшылықтарын саралауы тиіс.

Әдебиеттерде рибавирин мен азатиопринді бір мезгілде тағайындағаннан кейін 3-тен 7 аптаға дейінгі мерзімде панцитопения (эритроциттер, нейтрофилдер және тромбоциттер санының азаюы) мен сүйек кемігінің супрессиясы дамыған жағдайлар сипатталған. Бұл миелоуыттылық рибавиринмен және азатиопринмен емдеуді тоқтатқаннан кейінгі 4-6 апта ішінде қайтымды болып табылады және аталған препараттарды бөлек-бөлек тағайындаған кезде қайтадан байқалмайды.

Ағзалары ауыстырылып салынған пациенттер: бауыры немесе басқа ағзалары ауыстырылып салынған пациенттерде Копегуст пен пегинтерферон альфа-2а біріктіріп емдеудің қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған. Басқа альфа интерферондарды тағайындағандағы сияқты, ондай пациенттерге пегинтерферон альфа-2а Копегустпен біріктіріп немесе

онсыз тағайындаған кезде трансплантаттың қабылданбай ажырауы дамығаны туралы хабарланды.

Бауыр функциясының бұзылуы: бауырдың компенсацияланған аурулары бар пациенттерге дозасын өзгерту қажет емес. Бауыр функциясының декомпенсациясы емдеу жүргізу кезінде дамыған пациенттерге Копегустың пегинтерферон альфа-2а немесе интерферон альфа-2а-мен біріктірілімін тоқтату керек.

Бүйрек функциясының бұзылуы: бүйрек дисфункциясы бар пациенттерде рибавириннің фармакокинетикасы болжалды клиренсінің төмендеуіне байланысты өзгеріп отырады. Препаратты қабылдауды бастағанға дейін барлық пациенттерде бүйрек функциясына баға беру және препараттың сәйкесінше дозасын таңдау ұсынылады.

Креатинин клиренсі ≤ 50 мл/мин, Копегусты қабылдап жүрген пациенттер айрықша қадағалауда болуы тиіс.

Бүйректің ораша немесе ауыр зақымдалуы бар (креатинин клиренсі ≤ 50 мл/мин), тұрақты гемодиализ жүргізілмейтін пациенттерде Копегус препаратының 600 мг және 400 мг тәуліктік дозаларының көтерімсіздігі туындауы мүмкін. Ондай пациенттерде бүйрек функциясы қалыпты (креатинин клиренсі >80 мл/мин), препараттың стандартты дозасын қабылдап жүрген пациенттермен салыстырғанда, рибавириннің қан плазмасындағы концентрациясының жоғарылауы байқалады.

Бүйрек жеткіліксіздігінің терминальді сатысы бар, тұрақты гемодиализдегі, көпшілігі гематопозддік өсу факторларын қабылдаған пациенттердің қатысуымен жүргізілген зерттеуде Копегус препаратының қауіпсіз тәуліктік дозасы 200 мг құрады. Аурудың терминальді сатысы бар, тұрақты гемодиализдегі пациенттердегі зерттеуге сәйкес, тәуліктік 200 мг дозасында рибавириннің қан плазмасындағы концентрациялары бүйрек функциясы қалыпты, тәулігіне 1000/1200 мг стандартты дозаларын қабылдаған пациенттерге қарағанда шамамен 20%-ға төмен болды.

Зертханалық тестілер: емдеуді бастар алдында барлық пациенттер стандартты гематологиялық тестілер мен биохимиялық қан талдауларын тапсыруы тиіс (жалпы қан талдауы және лейкоциттік формула, тромбоциттер санын, электролиттерді, сарысудағы креатининді анықтау, бауыр функциясының тестілері, несеп қышқылы). Емдеу басталған соң емдеуді бастағаннан кейінгі 2 және 4 аптада, содан соң, клиникалық қажеттілігіне байланысты жүйелі түрде қан талдауын жүргізу керек. Төмендегі көрсеткіштер Копегусты пегинтерферон альфа-2а немесе интерферон альфа-2а-мен біріктіріп емдеуді бастау үшін қолайлы болып табылады:

Гемоглобин	> 120 г/л (әйелдер), > 130 г/л (ерлер)
Тромбоциттер	$> 90\ 000 \cdot 10^9$ /л
Нейтрофилдер	$> 1500 \cdot 10^9$ /л
АИТВ-С гепатит инфекциялары біріккен пациенттер үшін	Amplicor HIV-1 Monitor test 1.5 нұсқалы аппаратында анықтаған кезде 1 мл-де CD4+ 200/мкл аз емес, немесе CD4+ 200/мкл аз,

бірақ 100/мкл аз емес және HIV-1 RNA 5000 көшірмеден аз

Ұрнақ өрбіту жасындағы әйелдер

Емдеуді бастар алдында әйелдер жүктілікті анықтауға арналған тестілеуден өтуі тиіс, әйелді жүктілікті анықтауға арналған тестілеу емдеу кезінде ай сайын және ол аяқталғаннан кейін 6 ай бойы жүргізілуі тиіс. Копегуспен ем қабылдап жүрген ерлердің жұптары да ерлері емделіп жүрген уақытта және ол аяқталғаннан кейін 6 ай бойы ай сайын жүктілікті анықтауға арналған тестілеуден өтуі тиіс.

Егде жастағы пациенттер

Рибавириннің фармакокинетикасы пациенттің жас шамасына байланыссыз. Дегенмен, жастау пациенттердегі сияқты, Копегус препаратын қолданғанға дейін бүйрек функциясына баға беру қажет

Жүктілік

Копегусты жүкті әйелдер мен жұптары жүкті ерлерге қабылдауға болмайды.

Жануарларға жүргізілген зерттеулерді бағалау тұқым өрбітудегі уыттылығын көрсетеді. Рибавирин адам үшін ұсынылғанынан айтарлықтай төмен дозаларда барлық зерттелген жануарларда елеулі тератогендік және/немесе эмбриоуыттылы әлеуетін көрсетті. Бассүйектің, таңдайдың, көздің, жақсүйектің, аяқ-қолдардың, қаңқа мен асқазан-ішек жолының мальформациялары білінді. Тератогендік әсерлердің жиілігі мен ауырлығы рибавириннің дозасын жоғарылатқан кезде артып отырды. Ұрық пен тұқымның тірі қалу қабілеті төмендеген.

Пациент әйелдердің жүкті болып қалуына жол бермес үшін, ерекше көңіл бөліп қадағалау керек. Копегусты қабылдауды тура емдеуді бастар алдында жүргізілген жүктілікті анықтауға арналған тестіден теріс нәтиже алынғанға дейін бастауға болмайды.

Контрацепцияның кез келген әдісі тиімді болмауы мүмкін. Сондықтан бала тууға қабілетті жастағы әйелдер мен олардың жұптары емдеу барысында және оны аяқтағаннан кейін алты ай бойы контрацепцияның екі әдісін бір мезгілде пайдалануы аса маңызды; осы кездің барлығында ұдайы жүктілікті анықтауға арналған тест жүргізіп отыру керек. Егер пациент әйел емдеу барысында немесе оны аяқтағаннан кейін алты ай ішінде жүкті болып қалса, ол ұрық үшін елеулі тератогенділік қаупі туралы хабардар болуы тиіс.

Ер жынысты пациенттер және олардың жұптары: Копегусты қабылдап жүрген ер жынысты пациенттердің жұптарында жүктілікті болдырмауға ерекше көңіл бөлу керек. Рибавирин жасуша ішінде жинақталады және организмнен өте баяу шығарылады. Жануарларға жүргізілген зерттеулер барысында клиникалық дозасынан төмен дозадағы рибавириннің шәуһетте өзгерістер туғызатындығы көрсетілді. Шәуһеттегі рибавириннің ұрық жасушасындағы ұрықтанудан кейін тератогендік әсер беретін-бермейтіндігі анықталған жоқ. Сондықтан ер жынысты пациенттерге

мүшеқаптарды пайдалану керек. Пациент ерлер мен олардың бала тууға қабілетті жастағы жұптары емдеу барысында және оны аяқтағаннан кейін алты ай бойы контрацепцияның екі әдісін бір мезгілде пайдалануы тиіс.

Бала емізу

Копегустың емшек сүтіне түсетін-түспейтіндігі анықталған жоқ. Емшек еміп жүрген сәбилерде жағымсыз реакциялар әлеуетті болғандықтан, не бала емізуді тоқтату, не емдеуді бастамау қажет.

Көлік құралын немесе қауіпті механизмдерді басқару қабілетіне ықпал ету ерекшеліктері

Копегус автокөлік немесе қозғалмалы жабдықтарды басқару қабілетіне елеусіз әсер етеді; алайда, рибавиринмен біріктіріліп қолданылған интерферон альфа немесе пегинтерферон альфа осындай әсер беруі мүмкін. Сондықтан емдеу барысында шаршау, ұйқышылдық немесе мәңгіру байқалған пациенттерге мұндай қызмет түрлерінен бас тарту керек.

Артық дозалануы

Клиникалық сынақтар барысындағы артық дозалану жағдайлары туралы хабарламалар болған жоқ. Гипокальциемия мен гипомагниемия, рибавиринді, ең жоғарғы ұсынылғаннан 4 есе артық дозаларда қабылдаған адамдарда сипатталған. Копегус гемодиализ кезінде шығарылмайды. Емі симптоматикалық.

Шығарылу түрі және қаптамасы

42 таблеткадан тығыздығы жоғары (HDPE) полиэтиленнен жасалған және қақпақпен бұралатын құтыларға салынады.

1 құтыдан медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картоннан жасалған қорапшаға салады.

Сақтау шарттары

30 °C-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Сақтау мерзімі

4 жыл

Қаптамасында көрсетілген жарамдылық мерзімі өткеннен кейін пайдалануға болмайды

Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Өндіруші

Патеон Инк., Канада

Тіркеу куәлігінің иесі

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Базель, Швейцария

Қаптаушы

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Кайзераугст, Швейцария

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан тауар сапасына қатысты шағымдарды қабылдайтын фармакоқадағалауға жауапты ұйымның мекенжайы

«Рош Қазақстан» ЖШС

050000, Алматы қ., Қонаев к-сі, 77,

«Park View Office Tower» бизнес орталығы, 15 қабат

Тел.: +7 (727) 321 24 24, факс: + 7 (727) 321 24 25

e-mail: kz.safety@roche.com, kz.quality@roche.com