

УТВЕРЖДЕНА  
Приказом председателя Комитета  
контроля медицинской и  
фармацевтической деятельности  
Министерства здравоохранения и  
социального развития  
Республики Казахстан  
от 12 апреля 2016 г.  
№ N001434

## Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

### Копегус

#### Торговое название

Копегус

#### Международное непатентованное название

Рибавирин

#### Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг

#### Состав

Одна таблетка содержит

*активное вещество* - рибавирин 200 мг,

*вспомогательные вещества*: крахмал прежелатинизированный, натрия крахмала гликолат, целлюлоза микрокристаллическая, крахмал кукурузный, магния стеарат

*состав оболочки*: Опадры розовый 03A14309\*\*, дисперсия этилцеллюлозная водная, триацетин

\*\* - гидроксипропилметил-целлюлоза, тальк, титана диоксид Е 171, железа (III) оксид желтый Е 172, железа (III) оксид красный Е 172

#### Описание

Таблетки овальной формы, покрытые пленочной оболочкой от светло-розового до розового цвета, с надписью RIB 200 на одной стороне и ROCHE - на другой

#### Фармакотерапевтическая группа

Противовирусные препараты для системного применения. Противовирусные препараты прямого действия. Нуклеозиды и нуклеотиды. Рибавирин.

Код АТХ J05AB04

#### Фармакологические свойства

##### Фармакокинетика

После приема внутрь разовой дозы Копегуса рибавирин легко и почти полностью всасывается (медиана  $T_{max}$  составляет 1-2 часа). В среднем терминальная фаза периода полураспада рибавирина после однократной дозы Копегуса составляет от 140 до 160 часов.

Абсолютная биодоступность составляет примерно 45-65%, что, по-видимому, связано с эффектом "первого прохождения". Среднее значение клиренса рибавирина при приеме внутрь дозы 600 мг в пределах 22-29 л/час.

Биодоступность однократной дозы Копегуса 600 мг повышается при употреблении еды с высоким содержанием жира. Параметры  $AUC_{(0-192h)}$  и  $C_{max}$  препарата увеличиваются на 42% и 66%, соответственно, при одновременном употреблении Копегуса и жирной пищи. С целью достижения оптимальной концентрации рибавирина в плазме препарат рекомендуется принимать вместе с едой.

После всасывания рибавирин быстро распределяется в организме. При приеме в разовых дозах от 200 до 1200 мг между дозой и показателем биодоступности существует линейная зависимость. Объем ( $V_d$ ) распределения составляет около 4500 л. Рибавирин не связывается с белками плазмы. В основном, транспорт происходит с участием уравнивающего нуклеозидного переносчика типа  $e_s$ . Этот вид переносчика присутствует практически у всех типов клеток и может быть фактором, обуславливающим большой объем распределения рибавирина. Соотношение концентрации рибавирина в цельной крови к концентрации в плазме составляет около 60 : 1, что объясняет накопление рибавирина в эритроцитах. При многократном введении рибавирин накапливается и в плазме. Стабильная концентрация достигается к концу 4 недели приема 600 мг в сутки, в среднем стабильная максимальная концентрация составляет 2200 нг/мл.

Метаболизм рибавирина осуществляется двумя путями: обратимое фосфорилирование и расщепление (дерибозилирование и амидный гидролиз с образованием триазольного карбоксильного метаболита).

Выведение рибавирина из организма медленное. Рибавирин и его метаболиты - триазолкарбоксамид и триазолкарбоновая кислота - выводятся из организма с мочой. После прекращения приема  $T_{1/2}$  рибавирина составлял около 300 ч, что, свидетельствует о его замедленном выведении из клеток крови.

#### ***Фармакокинетика в особых случаях***

*Пациенты с нарушением функции почек.* По сравнению с пациентами с адекватной почечной функцией (клиренс креатинина более 90 мл/мин), у больных с почечной недостаточностью выведение рибавирина замедлено: увеличиваются значения  $C_{max}$  и  $AUC$ . Клиренс рибавирина при приеме внутрь значительно снижается у пациентов с креатинином плазмы более 2 мг/дл или клиренсом креатинина менее 50 мл/мин. Концентрация рибавирина существенно не изменяется в результате гемодиализа.

*Пациенты с нарушением функции печени.* Фармакокинетика одной дозы рибавирина у пациентов с умеренным или выраженным нарушением функции печени не отличается от фармакокинетики препарата у обычных пациентов.

*Пожилые пациенты (старше 65 лет).* В ходе проведения исследования фармакокинетики препарата у различных пациентов ключевым фактором был не возраст, а почечная функция, которая может быть снижена у пациентов пожилого возраста.

*Пациенты моложе 18 лет.* Исследование фармакокинетики препарата у пациентов моложе 18 лет не проводилось. Коpegус в сочетании с интерфероном альфа-2а и пегинтерфероном альфа-2а предназначен для лечения хронического гепатита С только у пациентов старше 18 лет.

*Расовая принадлежность:* не обнаружено клинически значимой разницы в фармакокинетике рибавирина у пациентов различной расовой принадлежности.

### **Фармакодинамика**

Коpegус – синтетический нуклеозидный аналог, который в ходе испытаний *in vitro* показал активность против РНК- и ДНК-вирусов. Механизм действия рибавирина против вируса гепатита С неизвестен.

Монотерапия Коpegусом в устранении вируса гепатита (РНК HCV) или улучшении гистологии печени по окончании 6-12 месячного курса и по прошествии 6 месяцев после окончания терапии неэффективна. Комбинированное лечение Коpegусом в сочетании с пегинтерфероном альфа-2а или интерфероном альфа-2а больных гепатитом С более эффективно, чем монотерапия препаратами интерферона. Однако механизм этого противовирусного действия, в частности, против вируса гепатита С, неизвестен.

### **Показания к применению**

– в составе комбинированной терапии с другими препаратами для лечения хронического гепатита С, в том числе у пациентов, ко-инфицированных ВИЧ с клинически стабильным течением ВИЧ-инфекции.

### **Способ применения и дозы**

В связи с неэффективностью Коpegуса в монотерапии для лечения хронического гепатита С препарат следует назначать только в комбинации. Следует ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственных средств, используемых в сочетании с препаратом Коpegус.

### **Применение в комбинации с пегинтерфероном альфа-2а**

Суточная доза и продолжительность применения Коpegуса в комбинации с пегинтерфероном альфа-2а должна быть индивидуализирована на основании генотипа вируса гепатита С и веса тела больного (см. *Таблицу 1*). Суточная доза Коpegуса принимается ежедневно внутрь в два приема, утром и вечером, вместе с пищей.

### ***Хронический гепатит С***

Продолжительность комбинированной терапии и суточная доза Коpegуса должна быть индивидуализирована в соответствии с генотипом вируса пациента.

Пациенты, инфицированные генотипом 1 вирусного гепатита С, у которых РНК вируса определяется на 4-й неделе, независимо от вирусной нагрузки должны получать лечение в течение 48 недель. 24-недельное лечение возможно у

пациентов с генотипом 1 в случае исходной низкой вирусной нагрузки (НВН, не более 800000 МЕ/мл) или у пациентов с генотипом 4, у которых РНК вируса не определяется на 4-й неделе, и остается на неопределяемом уровне на 24-й неделе лечения. Однако лечение продолжительностью 24-недели может быть в итоге связано с повышенным риском рецидива, в сравнении с лечением в течение 48-недель. Поэтому, при решении вопроса о продолжительности терапии, необходимо принимать во внимание такие факторы, как переносимость комбинированной терапии, а также степень фиброза печени. Укорочение курса терапии у пациентов с генотипом 1 и исходной высокой вирусной нагрузкой (ВВН, более 800000 МЕ/мл), у которых РНК вируса не определяется уже на 4-й неделе и остается на неопределяемом уровне на 24 неделе, следует допускать с большей осторожностью, так как данные исследований не позволяют исключить негативного влияния ВВН на устойчивый вирусологический ответ (УВО) (см. *Таблицу 2*).

Пациенты с генотипами 2 или 3 вируса гепатита С, у которых РНК вируса определяется на 4-й неделе, независимо от исходной вирусной нагрузки, могут ограничиться 24-недельным курсом лечения. Лечение продолжительностью 16 недель возможно у пациентов с генотипом 2 или 3 с исходной НВН, у которых РНК вируса не определяется на 4-й неделе лечения. В принципе, при 16-недельном курсе лечения риск рецидива выше, чем при 24-недельном курсе лечения. У пациентов данной группы при принятии решения о продолжительности терапии следует принимать в расчет переносимость комбинированного лечения и степень фиброза печени. Укорочение продолжительности лечения у пациентов с генотипами 2 или 3 с исходной высокой вирусной нагрузкой, у которых РНК вируса не определяется на 4-й неделе, следует допускать с большей осторожностью, так как не исключается негативное влияние ВВН на устойчивый вирусологический ответ.

Данные о пациентах с генотипами 5 или 6 ограничены, поэтому для них рекомендуется 48-недельный курс лечения в комбинации с рибавирином в дозе 1000-1200 мг.

**Таблица 1. Рекомендации по дозированию при комбинированном лечении больных вирусным гепатитом С**

Генотип	Суточная доза препарата Коpegус	Продолжительность лечения	Количество таблеток по 200 мг
Генотип 1, НВН с БВО*	<75 кг = 1000 мг ≥75 кг = 1200 мг	24 недели или 48 недель	5 (2 утром; 3 вечером) 6 (3 утром; 3 вечером)
Генотип 1 ВВН с БВО*	<75 кг = 1000 мг ≥75 кг = 1200 мг	48 недель	5 (2 утром; 3 вечером) 6 (3 утром; 3 вечером)
Генотип 4 с БВО*	<75 кг = 1000 мг ≥75 кг = 1200 мг	24 недели или 48 недель	5 (2 утром; 3 вечером) 6 (3 утром; 3 вечером)
Генотип 1 или 4, без БВО*	<75 кг = 1000 мг ≥75 кг = 1200 мг	48 недель	5 (2 утром; 3 вечером) 6 (3 утром; 3 вечером)
Генотип 2 или 3, НВН с БВО**	800 мг (независимо от массы тела)	16 недель или 24 недели	4 (2 утром; 2 вечером)
Генотип 2 или 3, ВВН с БВО**	800 мг (независимо от массы тела)	24 недели	4 (2 утром; 2 вечером)
Генотип 2, 3, без БВО**	800 мг (независимо от массы тела)	24 недели	4 (2 утром; 2 вечером)

*БВО\** - быстрый вирусологический ответ (РНК вируса не определяется) на 4-й неделе и РНК вируса не определяется на 24-й неделе.

*БВО\*\** - быстрый вирусологический ответ (РНК вируса не определяется) на 4-й неделе.

*НВН* – низкая вирусная нагрузка (не более 800000МЕ/мл); *ВВН* – высокая вирусная нагрузка (более 800000 МЕ/мл).

### ***Хронический гепатит С при неэффективности предыдущего лечения***

Рекомендуемая доза Копегуса в комбинации с пегинтерфероном альфа-2а (180 мкг в неделю) составляет 1000 мг в сутки для больных с массой тела менее 75 кг и 1200 мг для больных с массой тела 75 кг и выше, независимо от генотипа. Копегус принимают во время приема пищи. Рекомендуемая продолжительность лечения для генотипа 1 или 4 составляет 72 недели и 48 недель – для генотипов 2 или 3.

### ***Сочетанная инфекция ВИЧ-гепатит С***

Рекомендуемая доза Копегуса в комбинации с пегинтерфероном альфа-2а в дозе 180 мкг один раз в неделю, составляет 800 мг в день на протяжении 48 недель независимо от генотипа вируса гепатита С. Эффективность и безопасность комбинированной терапии с Копегусом в дозе свыше 800 мг и продолжительностью менее 48 недель, не изучались.

### ***Предсказуемость (предиктивность) ответа и отсутствия эффекта терапии у ранее нелеченных пациентов***

Ранний вирусологический ответ на 12 неделе, определяемый как снижение вирусной нагрузки более чем на 2 десятичных логарифма (log<sub>10</sub>) от исходного или неопределяемый уровень вирусной нагрузки РНК вируса (HCV RNA), является предиктором устойчивого вирусологического ответа на терапию (см. Таблицу 2).

**Таблица 2. Предсказуемость вирусологического ответа на терапию на 12 неделе лечения при рекомендованном режиме дозирования комбинированной терапии пегинтерфероном альфа-2а и Копегусом больных хроническим гепатитом С**

	Негативный результат			Позитивный результат		
	Нет ответа на 12 неделе	Нет УВО	Предсказуемость	Есть ответ на 12 неделе	Есть УВО	Предсказуемость
Генотип 1 (n=569)	102	97	95% (97/102)	467	271	58% (271/467)
Генотип 2 и 3 (n=96)	3	3	100% (3/3)	93	81	87% (81/93)

Подобный негативный предиктивный результат наблюдался у пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ-гепатит С при лечении пегинтерфероном альфа-2а в монотерапии или в комбинации с Копегусом (100% (130 из 130) и 98% (83 из 85), соответственно). Позитивный предиктивный результат 45% (50 из 110) и 70% (59 из 84) наблюдался в группах больных с генотипом 1 и генотипами 2 и 3 в сочетании с ВИЧ-инфекцией, получавших комбинированное лечение.

### ***Предсказуемость (предиктивность) ответа и отсутствия эффекта терапии у пациентов с неэффективностью предыдущего лечения***

У больных при неэффективности предыдущего лечения в течение 48 недель (генотип 2 и 3) или 72 недель (генотип 1 и 4), предиктором эффективности лечения является супрессия вируса на 12 неделе лечения (неопределяемый уровень РНК вируса гепатита С, или концентрация менее 50 МЕ/мл). Негативный предиктивный результат вирусной супрессии на 12 неделе лечения для 48- и 72-недельного курса лечения составляет 96% (363 из 380). Позитивный предиктивный результат для 48-недельного курса лечения составляет 35% (20/57), для 72-недельного – 57% (57 из 100).

### ***Применение в комбинации с интерфероном альфа-2а***

Рекомендуемая доза Копегуса при применении в комбинации с интерфероном альфа-2а в виде раствора для инъекций подсчитывают в зависимости от массы тела пациента (см. *Таблицу 3*).

### ***Продолжительность лечения***

При проведении комбинированного лечения Копегусом и интерфероном альфа-2а продолжительность лечения составляет не менее 6 месяцев. Пациенты с генотипом вируса 1 должны получать комбинированную терапию в течение 48 недель. Для пациентов с другими генотипами вируса решение о продлении терапии до 48 недель должно основываться на других прогностических факторах (таких как исходно высокая вирусная нагрузка, мужской пол, возраст старше 40 лет и наличие мостовидного фиброза печени при гистологическом исследовании биоптата).

### ***Прекращение лечения***

В случае если к 12 неделе не достигнуто снижение вирусной нагрузки более чем на 2 десятичных логарифма ( $\log_{10}$ ) от исходного или неопределяемый уровень вирусной нагрузки РНК вируса (HCV RNA), лечение следует прекратить. Также лечение следует прекратить, если к 24 неделе не достигнут неопределяемый уровень вирусной нагрузки РНК вируса (HCV RNA).

**Таблица 3. Рекомендации по дозированию Копегуса при лечении пациентов с хроническим гепатитом С в комбинации с интерфероном альфа-2а**

Масса тела пациента (кг)	Суточная доза Копегуса	Продолжительность лечения	Количество таблеток по 200 мг
< 75	1000 мг	24 или 48 недель	5 (2 утром и 3 вечером)
> 75	1200 мг	24 или 48 недель	6 (3 утром и 3 вечером)

### ***Специальные рекомендации по дозированию***

#### ***Изменения дозы при развитии нежелательных реакций***

При появлении нежелательных реакций или изменений лабораторных показателей в ходе лечения Копегусом в комбинации с пегинтерфероном альфа-2а или интерфероном альфа-2а следует изменить дозы каждого из препаратов до снижения выраженности нежелательных явлений. При сохранении этих явлений после изменения дозы Копегуса может потребоваться отмена лечения.

По результатам клинических испытаний было разработано руководство по изменению дозы в случаях развития анемии, вызванной терапией (см. *Таблицу 4*).

**Таблица 4. Инструкция по изменению дозировки Коpegуса для устранения анемии, возникшей в результате лечения**

Лабораторные значения	Уменьшить дозу до 600 мг/день* следует только если:	Прием препарата следует прекратить если**:
Гемоглобин у пациентов без заболеваний сердца	< 100 г/л	<85 г/л
Гемоглобин у пациентов с заболеваниями сердца	снижение более чем на 20 г/л в течение любых 4-х недель в ходе терапии (постоянное уменьшение дозы)	<120 г/л после 4 недель снижения дозы

\* пациенты, у которых доза Коpegуса снижается до 600 мг в сутки, принимают по одной 200-мг таблетке утром и две таблетки вечером

\*\* при нормализации показателей лечение Коpegусом в дозе 600 мг в сутки можно начать снова, дальнейшее увеличение дозы Коpegуса до 800 мг в сутки – на усмотрение врача. Однако возвращение к более высоким дозам Коpegуса не рекомендуется.

### *Применение при почечной недостаточности*

При применении стандартных режимов дозирования (корректируемые по границе массы тела больного – 75 кг) у пациентов с почечной недостаточностью концентрации Коpegуса в плазме крови превышают аналогичные показатели у пациентов с нормальной функцией почек, что приводит к возрастанию частоты развития анемии и, нередко, к необходимости уменьшения дозы. В связи с этим необходимо снизить общую суточную дозу Коpegуса у пациентов с клиренсом креатинина (КК) ниже или равным 50 мл/мин, как показано в *Таблице 5*.

**Таблица 5. Изменение дозировки при почечной недостаточности**

Клиренс креатинина	Доза Коpegуса (суточная)
от 30 до 50 мл/мин	Чередование доз, 200 мг и 400 мг через сутки
менее 30 мл/мин	200 мг в сутки
Гемодиализ	200 мг в сутки

Терапию следует начинать (или продолжать, если почечная недостаточность развилась на фоне противовирусной терапии) с предельной осторожностью; следует тщательно контролировать уровень гемоглобина, включая соответствующие корректирующие мероприятия. При развитии серьезных нежелательных явлений или серьезных отклонений в лабораторных показателях терапию Коpegусом следует приостановить до разрешения этих нежелательных явлений или уменьшения их выраженности. Если явления непереносимости повторяются при возобновлении лечения, терапию Коpegусом следует прекратить. В настоящее время данные о безопасности или эффективности в отношении применения препарата Коpegус у пациентов детского возраста с почечной недостаточностью отсутствуют.

### **Побочные действия**

### ***Клинические исследования***

Тип и частота нежелательных явлений в результате комбинированной терапии обусловлены известным профилем безопасности интерферона альфа-2а или пегинтерферона альфа-2а и нежелательными эффектами, связанными с приемом рибавирина.

#### ***Взрослые пациенты с хроническим гепатитом С***

По сравнению с 48-недельным применением препарата Копегус в дозе 1000/1200 мг и пегинтерферона альфа-2а в дозе 180 мкг, снижение продолжительности лечения до 24 недель и дозы препарата Копегус до 800 мг привело к сокращению количества серьезных нежелательных явлений (11% против 3%), количества случаев преждевременного прекращения лечения по соображениям безопасности (13% против 5%) и случаев необходимости корректировки дозы препарата Копегус (39% против 19%).

#### ***Пациенты с хроническим гепатитом С, ранее не ответившие на лечение (при неэффективности предыдущего лечения)***

В клинических испытаниях с 72- и 48-недельными курсами лечения пациентов, для которых предыдущие попытки лечения пегилированным интерфероном альфа-2а/рибавирином были неэффективными, частота отмены пегинтерферона альфа-2а составила 12%, а частота отмены препарата Копегус - 13% вследствие нежелательных явлений или изменений лабораторных показателей для пациентов из группы с продолжительностью лечения 72 недели. Для сравнения, при 48 неделях терапии отмена пегинтерферона альфа-2а составила 6%, а препарата Копегус - 7%. Аналогичным образом, у пациентов с циррозом печени показатели отмены пегинтерферона альфа-2а и препарата Копегус были выше при 72-недельном курсе лечения (13% и 15%) по сравнению с 48-недельным курсом (6% и 6%). Пациентов, лечение которых было прервано вследствие гематологической токсичности, из данного исследования были исключены.

В другое клиническое исследование с продолжительностью лечения 48 недель были включены пациенты с прогрессирующим фиброзом или циррозом печени (шкала Исхака от 3 до 6), которые не ответили на предыдущие попытки лечения, при исходном количестве тромбоцитов всего 50000/мм<sup>3</sup>. Ввиду высокой распространенности прогрессирующего цирроза/фиброза и низкого начального количества тромбоцитов у пациентов в данном исследовании, частота гематологических лабораторных изменений за первые 20 недель исследования составила: гемоглобин <10 г/дл, 26.3%; АЧН (абсолютное число нейтрофилов) < 750/мм<sup>3</sup>, 30%; количество тромбоцитов <50000/мм<sup>3</sup>, 13%.

#### **Сочетанная инфекция ВИЧ-ВГС**

У пациентов с ВИЧ-ВГС ко-инфекцией клинический профиль нежелательных явлений при применении пегинтерферона альфа-2а в качестве монотерапии или в комбинации с препаратом Копегус был таким же, как и у пациентов только с инфекцией ВГС. Имеются ограниченные данные относительно безопасности (количество участников исследования=51) для пациентов с ко-инфекцией с количеством CD4+ клеток < 200/мкл. В ходе исследования NR 15961 частота прекращения лечения по причине возникновения нежелательных явлений, отклонений лабораторных показателей или СПИД-определяющих событий,



составила 16% для пегинтерферона альфа-2а в качестве монотерапии и 15% для пегинтерферона альфа-2а в комбинации с препаратом Копегус в дозе 800 мг в течение 48 недель. Соответственно, для 4% или 3% пациентов потребовалось отменить курс пегинтерферона альфа-2а или комбинации пегинтерферон альфа-2а/Копегус по причине отклонений лабораторных показателей. В комбинированной терапии изменение дозы пегинтерферона альфа-2а потребовалось в 39% случаев, изменение дозы препарата Копегус – в 37% случаев у пациентов с сочетанной инфекцией. Серьезные неблагоприятные явления были зарегистрированы у 21% и 17% пациентов, которые принимали пегинтерферон альфа-2а в качестве монотерапии или в комбинации с препаратом Копегус, соответственно.

Применение пегинтерферона альфа-2а ассоциировалось со снижением абсолютного количества CD4+ клеток, но не с процентным снижением CD4+ клеток. Снижение количества CD4+ клеток вернулось к исходным значениям в ходе периода последующего наблюдения. Использование пегинтерферона альфа-2а не оказывало значимого отрицательного воздействия на контроль ВИЧ вирусемии в ходе лечения или последующего наблюдения.

В *Таблице 6* представлены данные о нежелательных побочных эффектах, возникающих у  $\geq 10\%$  пациентов с ВИЧ и ВИЧ-ВГС ко-инфекцией, которые принимали различные комбинации пегинтерферона альфа-2а и препарата Копегус. Нежелательные явления, регистрируемые у пациентов, которые принимали рибавирин в комбинации с интерфероном-альфа, в значительной степени похожи на те, что наблюдаются при применении препарата Копегус в комбинации с пегинтерфероном альфа-2а.

**Таблица 6. Нежелательные реакции (с частотой возникновения  $\geq 10\%$ )**

	ВГС		ВИЧ-ВГС	Пациенты с ВГС, ранее не ответившие на лечение Пегинтерфероном альфа-2а
	Копегус 800 мг + Пегинтерферон альфа-2а 180 мкг  (Исследование NV15492)  24 недели Кол-во пациентов =207	Копегус 1000 или 1200 мг + Пегинтерферон альфа-2а 180 мкг  (Исследования NV15801+ NV15942)  48 недель Кол-во пациентов =887	Копегус 800 мг + Пегинтерферон альфа-2а 180 мкг  (Исследование NR15961)  48 недель Кол-во пациентов =288	Копегус 1000 или 1200 мг + Пегинтерферон альфа-2а 180 мкг  (Исследование MV17150)  72 недели Кол-во пациентов =156
<b>Система органов</b>	%	%	%	%

	ВГС		ВИЧ-ВГС	Пациенты с ВГС, ранее не ответившие на лечение Пегинтерфероном альфа-2а
	Копегус 800 мг + Пегинтерферон альфа-2а 180 мкг  (Исследование NV15492)  24 недели Кол-во пациентов =207	Копегус 1000 или 1200 мг + Пегинтерферон альфа-2а 180 мкг  (Исследования NV15801+ NV15942)  48 недель Кол-во пациентов =887	Копегус 800 мг + Пегинтерферон альфа-2а 180 мкг  (Исследование NR15961)  48 недель Кол-во пациентов =288	Копегус 1000 или 1200 мг + Пегинтерферон альфа-2а 180 мкг  (Исследование MV17150)  72 недели Кол-во пациентов =156
<b><i>Нарушения метаболизма и питания</i></b>				
Анорексия	20%	27%	23%	15%
Снижение веса	2%	7%	16%	9%
<b><i>Нарушения психики</i></b>				
Бессоница	30%	32%	19%	29%
Возбудимость	28%	24%	15%	17%
Депрессия	17%	21%	22%	16%
Нарушение внимания	8%	10%	2%	5%
<b><i>Расстройства нервной системы</i></b>				
Головные боли	48%	47%	35%	32%
Головокружение	13%	15%	7%	10%
<b><i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i></b>				
Диспноэ (одышка)	11%	13%	7%	11%
Кашель	8%	13%	3%	17%

	ВГС		ВИЧ-ВГС	Пациенты с ВГС, ранее не ответившие на лечение Пегинтерфероном альфа-2а
	Копегус 800 мг + Пегинтерферон альфа-2а 180 мкг  (Исследование NV15492)  24 недели Кол-во пациентов =207	Копегус 1000 или 1200 мг + Пегинтерферон альфа-2а 180 мкг  (Исследования NV15801+ NV15942)  48 недель Кол-во пациентов =887	Копегус 800 мг + Пегинтерферон альфа-2а 180 мкг  (Исследование NR15961)  48 недель Кол-во пациентов =288	Копегус 1000 или 1200 мг + Пегинтерферон альфа-2а 180 мкг  (Исследование MV17150)  72 недели Кол-во пациентов =156
<b><i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i></b>				
Тошнота	29%	28%	24%	24%
Диарея	15%	14%	16%	13%
Боль в животе	9%	10%	7%	9%
<b><i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i></b>				
Алопеция	25%	24%	10%	18%
Зуд	25%	21%	5%	22%
Дерматит	15%	16%	1%	1%
Сухость кожи	13%	12%	4%	17%
<b><i>Нарушения со стороны мышечной, соединительнотканной систем и костей</i></b>				
Миалгия	42%	38%	32%	22%
Артралгия	20%	22%	16%	15%
<b><i>Нарушения общего характера и реакции в месте введения</i></b>				

	ВГС		ВИЧ-ВГС	Пациенты с ВГС, ранее не ответившие на лечение Пегинтерфероном альфа-2а
	Копегус 800 мг + Пегинтерферон альфа-2а 180 мкг  (Исследование NV15492)  24 недели Кол-во пациентов =207	Копегус 1000 или 1200 мг + Пегинтерферон альфа-2а 180 мкг  (Исследования NV15801+ NV15942)  48 недель Кол-во пациентов =887	Копегус 800 мг + Пегинтерферон альфа-2а 180 мкг  (Исследование NR15961)  48 недель Кол-во пациентов =288	Копегус 1000 или 1200 мг + Пегинтерферон альфа-2а 180 мкг  (Исследование MV17150)  72 недели Кол-во пациентов =156
Усталость	45%	49%	40%	36%
Гипертермия	37%	39%	41%	20%
Озноб	30%	25%	16%	12%
Реакции в месте инъекции	28%	21%	10%	12%
Астения	18%	15%	26%	30%
Боль	9%	10%	6%	6%

Следующие нежелательные эффекты регистрировались с частотой  $\geq 1\%$ , но  $< 10\%$  у пациентов с ВГС и ВГС/ВИЧ, которые принимали комбинацию препаратов пегинтерферон альфа-2а /Копегус или пегинтерферон альфа-2а в монотерапии:

*Инфекционные и паразитарные заболевания:* вирус простого герпеса, инфекции верхних дыхательных путей, бронхит, оральная кандидоз

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* лимфаденопатия, анемия, тромбоцитопения

*Нарушения со стороны эндокринной системы:* гипотиреоз, гипертиреоз

*Нейропсихические нарушения:* нарушения памяти, нарушения вкуса, парестезия, гипестезия, тремор, слабость, эмоциональные расстройства, перепады настроения, нервозность, агрессия, снижение либидо, мигрень, сонливость, гиперестезия, ночные кошмары, обморок, тревожность

*Нарушения со стороны органов зрения:* затуманивание зрения, ксерофтальмия, воспаление глаз, боль в глазах

*Нарушения со стороны органов слуха и равновесия:* вертиго, боль в ухе

*Нарушения со стороны сердца:* учащенное сердцебиение, периферический отек, тахикардия

*Нарушения со стороны сосудов:* приливы

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* боль в горле, ринит, ринофарингит, отёк слизистой околоносовой пазухи, одышка при физической нагрузке, носовое кровотечение

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* рвота, диспепсия, метеоризм, сухость во рту, изъязвления во рту, кровоточивость десен, стоматит, дисфагия, глоссит

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* поражения кожи, сыпь, экзема, псориаз, крапивница, фоточувствительность, увеличение потоотделения, ночная потливость

*Нарушения со стороны мышечно-скелетной системы, соединительных тканей и костей:* боль в костях, боль в спине, боль в шее, мышечные судороги, слабость мышц, мышечно-скелетная боль, артрит

*Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:* импотенция

*Осложнения общего характера и реакции в месте введения:* гриппоподобные заболевания, общее недомогание, летаргия, приливы крови, боль в груди, жажда

Другие нежелательные реакции, наблюдавшиеся у  $\geq 1\%$  -  $\leq 2\%$  пациентов с ВИЧ-ВГС ко-инфекцией, которые получали комбинацию пегинтерферон альфа-2а/Копегус, включают: гиперлактатемия/лактоацидоз, грипп, пневмония, аффективная лабильность, апатия, звон в ушах, глоточно-гортанная боль, хейлит, приобретенная липодистрофия и хромотурия.

Как и при применении других интерферонов альфа, нечастые или редкие случаи следующих серьезных нежелательных явлений регистрировались у пациентов, которые получали комбинацию препаратов пегинтерферон альфа-2а/Копегус или пегинтерферон альфа-2а в виде монотерапии в ходе клинических исследований: инфекции нижних дыхательных путей, инфекции кожи, наружный отит, эндокардит, попытки суицида, передозировка, нарушение функции печени, жировая дистрофия печени, холангит, злокачественное новообразование в печени, пептическая язва, желудочно-кишечное кровотечение, панкреатит, аритмия, фибрилляция предсердий, перикардит, аутоиммунный феномен (например, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, тиреоидит, псориаз, ревматоидный артрит, системная красная волчанка), миозит, периферическая невропатия, саркоидоз, интерстициальная пневмония с летальным исходом, легочная эмболия, язва роговицы, кома и внутримозговое кровоизлияние, тромбоцитопенический акроангиотромбоз, психотическое расстройство и галлюцинации.

Очень редко интерфероны альфа, включая препарат пегинтерферон альфа-2а, используемые отдельно или в комбинации с рибавирином, могут ассоциироваться с панцитопенией, включая апластическую анемию.

*Данные лабораторных анализов:* в ходе клинических исследований препарата Копегус в комбинации с пегинтерфероном альфа-2а или интерфероном альфа-2а большинство аномальных лабораторных значений пришли в норму после корректировки дозы.

Типичным проявлением токсичности рибавирина является гемолиз. Снижение уровней гемоглобина до  $<10$  г/дл наблюдалось у 15% пациентов, которые в

течение 48 недель принимали 1000/1200 мг препарата Копегус в комбинации с пегинтерфероном альфа-2а и почти у 19% пациентов, которые принимали препарат Копегус в комбинации с интерфероном альфа-2а. При применении дозы препарата Копегус 800 мг в комбинации с пегинтерфероном альфа-2а в течение 24 недель у 3% пациентов наблюдалось снижение уровня гемоглобина до <10 г/дл. Тем не менее, маловероятно, что пациенты будут вынуждены прекратить лечение только из-за снижения уровня гемоглобина. В большинстве случаев снижение гемоглобина регистрировалось в начале лечения и стабилизировалось одновременно с компенсаторным увеличением количества ретикулоцитов.

#### Данные лабораторных исследований у пациентов с ВИЧ-ВГС ко-инфекцией

Хотя гематологическая токсичность, как например, нейтропения, тромбоцитопения и анемия чаще регистрировалась у пациентов с ВИЧ-ВГС ко-инфекцией, в большинстве случаев ее можно было устранить посредством изменения дозы и использования факторов роста и редко требовало преждевременного прекращения лечения. Снижение уровней АКН (абсолютное количество нейтрофилов) ниже 500 клеток/мм<sup>3</sup> наблюдалось у 13% и 11% пациентов, которые принимали пегинтерферон альфа-2а в качестве монотерапии и комбинированной терапии соответственно. Снижение количества тромбоцитов ниже 50000/мм<sup>3</sup> наблюдалось у 10% и 8% пациентов, которые принимали пегинтерферон альфа-2а в качестве монотерапии и комбинированной терапии, соответственно. Анемия (гемоглобин <100 г/л) регистрировалась у 7% и 14% пациентов, которые принимали пегинтерферон альфа-2а в качестве монотерапии и комбинированной терапии соответственно.

#### **Отклонения лабораторных показателей от нормы**

*Пациенты детского возраста:* при понижении уровня гемоглобина, нейтрофилов и тромбоцитов может потребоваться уменьшение дозы или полный отказ от лечения. Большинство отклонений лабораторных показателей от нормы, зафиксированных во время клинического исследования, возвращались к исходному уровню в течение короткого времени после прекращения терапии.

#### **Постмаркетинговый опыт**

В период постмаркетингового наблюдения поступило очень малое количество сообщений о случаях развития полиморфной эритемы, синдрома Стивенса-Джонсона, токсического эпидермального некролиза, истинной эритроцитарной аплазии (ИЭЦА) и гомицидальных наклонностей при комбинированной терапии пегинтерфероном альфа-2а и рибавирином.

Обезвоживание при комбинированной терапии препаратом Копегус и интерферонами альфа отмечалось редко.

Так же как при приеме других интерферонов альфа, при комбинированной терапии пегинтерфероном альфа-2а и препаратом Копегус наблюдалось отслоение сетчатки.

Так же как при приеме других интерферонов альфа, при применении пегинтерферона альфа-2а в качестве монотерапии или комбинированной

терапии с препаратом Копегус отмечались отторжения трансплантатов печени и почек.

### **Противопоказания**

- гиперчувствительность к рибавирину или любому из компонентов препарата
- беременность и период лактации. У женщин детородного возраста непосредственно перед началом терапии следует исключить наличие беременности с помощью теста. Партнерам пациентов необходимо использовать надежные средства контрацепции во время лечения, а также в течение 7 месяцев после окончания терапии.
- гемоглобинопатии (талассемия, серповидноклеточная анемия)
- серьезные декомпенсированные кардиологические заболевания
- декомпенсация функции печени
- цирроз печени с декомпенсацией функции (6 баллов и более по шкале Чайлд-Пью у пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ-гепатит С)
- выраженная депрессия и суицидальные настроения
- детский и подростковый возраст до 18 лет.

Копегус не должен применяться мужчинами, чьи партнерши беременны.

### **Лекарственные взаимодействия**

Были проведены исследования взаимодействия Копегуса в комбинации с пегинтерфероном альфа-2а, интерфероном альфа-2b и антацидами. Концентрации Копегуса остаются неизменными при монотерапии или в комбинации с пегинтерфероном альфа-2а и интерфероном альфа-2b.

Возможность лекарственного взаимодействия может сохраняться до двух месяцев (5 периодов полувыведения рибавирин) после прекращения приема Копегуса ввиду длительного периода полувыведения.

Копегус не подавляет и не индуцирует ферменты цитохрома P450. Следовательно, возможность взаимодействия Копегус с ферментной системой P450 минимальна.

*Антациды:* биодоступность 600 мг рибавирин снижается при одновременном приеме антацидов, содержащих магний, алюминий и метикон: суммарная концентрация (площадь под кривой) уменьшается на 14%. Данное взаимодействие клинического значения не имеет.

*Аналоги нуклеозидов:* рибавирин подавляет фосфорилирование зидовудина и ставудина. Клиническое значение этих результатов неизвестно, но можно предположить, что одновременный прием Копегуса с зидовудином или ставудином может привести к увеличению концентрации ВИЧ в плазме крови. Поэтому рекомендуется следить за уровнем РНК ВИЧ у пациентов, принимающих Копегус одновременно с одним из двух вышеуказанных препаратов. Если уровень РНК ВИЧ повышается, совместное применение Копегуса с препаратами ингибиторов обратной транскриптазы нуклеозидов следует пересмотреть.

*Диданозин (ddI):* совместное применение диданозина и рибавирина не рекомендуется. При их совместном назначении увеличивается концентрация диданозина и его метаболитов. Были зарегистрированы случаи тяжелой печеночной недостаточности, периферической нейропатии, панкреатита, симптоматической гиперлактацемии/лактоацидоза при одновременном применении указанных лекарственных средств.

*Азатиоприн:* рибавирин, обладая ингибирующим эффектом на инозинмонофосфатдегидрогеназу, может оказывать влияние на метаболизм азатиоприна, приводя к накоплению 6-метилтиоинозинмонофосфата, что в свою очередь вызывает развитие миелотоксичности у пациентов, принимающих азатиоприн.

В индивидуальных случаях, когда польза совместного применения рибавирина и азатиоприна превышает потенциальный риск, следует тщательно контролировать показатели крови и, в случае появления признаков миелотоксичности, прекратить лечение.

### **Особые указания**

В связи с неэффективностью Копегуса в монотерапии для лечения хронического гепатита С препарат следует назначать только в комбинации.

Лечение должно проходить под наблюдением квалифицированного врача, так как нежелательные реакции, возможные в ходе лечения, могут потребовать снижения дозы, временной отмены или прекращения дальнейшей терапии.

*Тератогенный риск:* до начала приема Копегуса врач должен в полной мере информировать пациента о наличии риска тератогенности, о необходимости эффективной и продолжительной контрацепции, о возможных последствиях для плода при наступлении беременности на фоне приема препарата в случае неэффективной контрацепции.

*Острые реакции гиперчувствительности:* при развитии реакции гиперчувствительности (крапивница, отек, обструкция бронхов, анафилаксия) следует немедленно прекратить прием Копегуса и назначить соответствующее лечение. Кратковременные высыпания на коже не требуют прерывания лечения.

*Гемолиз, влияние на сердечно-сосудистую систему:* при снижении уровня гемоглобина в крови необходимо снизить дозу Копегуса или отменить лечение (см. *Таблицу 4*). Несмотря на то, что Копегус не оказывает прямого действия на сердечно-сосудистую систему, анемия, возникающая на фоне приема, может привести к нарушению функций сердца и/или ухудшению течения имеющейся ишемической болезни сердца (ИБС). Поэтому пациентам с выраженной или нестабильной ИБС обострения Копегус следует назначать с особой осторожностью. Оценка функции сердечно-сосудистой системы у таких пациентов должна быть проведена до начала терапии, а также проконтролирована надлежащим образом в ходе лечения. В случае ухудшения функции сердечно-сосудистой системы лечение препаратом должно быть временно приостановлено или прекращено (см. *Таблицу 4*). Пациентам с нарушениями функции сердечно-сосудистой системы рекомендуется пройти



электрокардиографическое исследование до начала терапии и регулярно повторять исследование во время терапии.

Использование Копегуса в комбинации с пегинтерфероном альфа-2а в лечении пациентов с хроническим гепатитом С при неэффективности предыдущего лечения и прекративших лечение по причине нежелательных гематологических эффектов, не изучалось. Врач должен взвесить риски и преимущества, прежде чем начать лечение у таких пациентов.

В литературе описаны случаи развития панцитопении (снижение количества эритроцитов, нейтрофилов и тромбоцитов) и супрессии костного мозга в срок от 3 до 7 недель после одновременного назначения рибавирина и азатиоприна. Данная миелотоксичность является обратимой в течение 4-6 недель после прекращения лечения рибавирином и азатиоприном и не наблюдается более при изолированном назначении данных препаратов.

*Пациенты, перенесшие пересадку органов:* безопасность и эффективность комбинированного лечения Копегусом и пегинтерфероном альфа-2а у пациентов, перенесших пересадку печени или других органов, не установлена. Как и при назначении других интерферонов альфа, сообщалось о развитии отторжения трансплантата при назначении таким пациентам пегинтерферона альфа-2а в комбинации с Копегусом или без.

*Нарушение функции печени:* пациентам с компенсированными заболеваниями печени изменения дозы не требуется. Пациентам, у которых декомпенсация функции печени развилась в период проведения терапии, комбинацию Копегуса с пегинтерфероном альфа-2а или интерфероном альфа-2а, следует отменить.

*Нарушение функции почек:* у пациентов с почечной дисфункцией фармакокинетика рибавирина меняется в связи с понижением кажущегося клиренса. До начала приема препарата у всех пациентов рекомендуется оценить функцию почек и подобрать соответствующую дозу препарата.

Пациенты с клиренсом креатинина  $\leq 50$  мл/мин, принимающие Копегус, должны находиться под особым наблюдением.

У пациентов с умеренным или тяжелым поражением почек (клиренс креатинина  $\leq 50$  мл/мин), не находящихся на постоянном гемодиализе, может возникать непереносимость суточных доз препарата Копегус 600 мг и 400 мг. У таких пациентов наблюдаются повышенные концентрации рибавирина в плазме крови по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек (клиренс креатинина  $>80$  мл/мин), получающими стандартную дозу препарата.

В исследовании с участием пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находившихся на постоянном гемодиализе, большинство из которых принимали гематопозитические факторы роста, безопасная суточная доза препарата Копегус составила 200 мг. Согласно исследованию у пациентов с терминальной стадией, находившихся на постоянном гемодиализе, при суточной дозе 200 мг концентрации рибавирина в плазме крови были приблизительно на 20% ниже, чем у пациентов с нормальной функцией почек, принимающих стандартные дозы 1000/1200 мг в сутки.

*Лабораторные тесты:* перед началом терапии все пациенты должны сдать стандартные гематологические тесты и биохимические анализы крови (общий анализ крови и лейкоцитарная формула, определение количества тромбоцитов, электролиты, креатинин в сыворотке, тесты функции печени, мочевиная кислота). После начала терапии следует проводить анализ крови на 2 и 4 неделе после начала терапии, затем регулярно, в зависимости от клинической необходимости. Следующие показатели являются приемлемыми для начала комбинированной терапии Копегусом с пегинтерфероном альфа-2а или интерфероном альфа-2а:

Гемоглобин	> 120 г/л (женщины), > 130 г/л (мужчины)
Тромбоциты	> 90 000*10 <sup>9</sup> /л
Нейтрофилы	> 1500*10 <sup>9</sup> /л
Для пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ-гепатит С	CD4+ не менее 200/мкл, или CD4+ менее 200/мкл, но не менее 100/мкл и HIV-1 RNA менее 5000 копий в 1 мл при определении на аппарате Amplicor HIV-1 Monitor test версии 1.5

#### *Женщины репродуктивного возраста*

Перед началом терапии женщины должны пройти тест на беременность, тестирование на беременность женщины должно проводиться каждый месяц во время терапии и в течение 6 месяцев после ее окончания. Партнерши мужчин, которые получают терапию Копегусом, также должны ежемесячно проходить тест на беременность на протяжении времени терапии мужчины и в течение 6 месяцев после ее окончания.

#### *Пациенты пожилого возраста*

Фармакокинетика рибавирина не зависит от возраста пациента. Тем не менее, как и у пациентов более молодого возраста, до применения препарата Копегус необходимо оценить функцию почек

#### *Беременность*

Копегус нельзя принимать беременным женщинам и мужчинам, чьи партнерши беременны.

Оценка исследований на животных указывает на репродуктивную токсичность. Рибавирин продемонстрировал значительный тератогенный и/или эмбриотоксический потенциал у всех изученных животных при дозах гораздо ниже рекомендуемых для человека. Отмечались мальформации черепа, нёба, глаз, челюсти, конечностей, скелета и желудочно-кишечного тракта. Частота и тяжесть тератогенных эффектов увеличивалась при увеличении дозы рибавирина. Выживаемость плода и потомства была снижена.

Следует с особым вниманием следить за тем, чтобы не допустить беременность пациенток. Прием Копегуса нельзя начинать до получения отрицательного результата теста на беременность, проведенного непосредственно перед началом терапии.

Любой метод контрацепции может дать сбой. Поэтому критически важно, чтобы женщины детородного возраста и их партнеры использовали два метода контрацепции одновременно в ходе лечения и в течение шести месяцев после

его завершения; все это время следует регулярно проводить тесты на беременность. Если пациентка все же забеременела в ходе лечения или в течение шести месяцев после его завершения, она должна быть поставлена в известность о значительном тератогенном риске для плода.

*Пациенты мужского пола и их партнерши:* особое внимание следует уделить предотвращению беременности у партнерш пациентов мужского пола, принимающих Копегус. Рибавирин накапливается внутриклеточно и выводится из организма очень медленно. В ходе исследований на животных было показано, что рибавирин в дозе ниже клинической вызывает изменения в сперме. Не установлено, будет ли содержащийся в сперме рибавирин оказывать тератогенное действие после оплодотворения яйцеклетки. Поэтому пациентам мужского пола следует использовать презервативы. Мужчины-пациенты и их партнерши детородного возраста должны быть использовать два метода контрацепции одновременно в ходе лечения и в течение шести месяцев после его завершения.

#### *Грудное вскармливание*

Не установлено, попадает ли Копегус в грудное молоко. Ввиду потенциальных нежелательных реакций у младенцев на грудном вскармливании, необходимо либо прекратить грудное вскармливание, либо не начинать лечение.

#### *Влияние на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами*

Копегус незначительно влияет на способность управлять автомобилем или движущимся оборудованием; однако интерферон альфа или пегинтерферон альфа, применяемые в комбинации с рибавирином, могут оказать такое влияние. Поэтому пациентам, у которых наблюдается усталость, сонливость или заторможенность в ходе лечения, следует избегать таких видов деятельности.

### **Передозировка**

О случаях передозировки в ходе клинических испытаний сообщений не было. Гипокальциемия и гипомагниемия описаны у лиц, принимавших рибавирин в дозах, в 4 раза превышающих максимально рекомендуемые. Копегус не удаляется при гемодиализе. Лечение симптоматическое.

### **Форма выпуска и упаковка**

По 42 таблетки помещают в полиэтиленовые флаконы высокой плотности (HDPE) и завинчивающейся крышкой.

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

### **Срок хранения**

4 года

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту

**Производитель**

Патеон Инк., Канада

**Владелец регистрационного удостоверения**

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

**Упаковщик**

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

***Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству товара и ответственной за фармаконадзор***

ТОО «Рош Казахстан»

050000, г. Алматы, ул. Кунаева, 77,

Бизнес-центр «Park View Office Tower», 15 этаж

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

e-mail: [kz.safety@roche.com](mailto:kz.safety@roche.com), [kz.quality@roche.com](mailto:kz.quality@roche.com)