

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
26.07.2013 № 649

Реєстраційне посвідчення
№ UA/8616/01/01

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
07.11.2018 № 2032

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
КОПЕГУС®
(COPEGUS®)

Склад:

діюча речовина: ribavirin;

1 таблетка містить 200 мг рибавіріну;

допоміжні речовини: крохмаль прежелатинізований, натрію крохмальгліколят (тип А), целюлоза мікрокристалічна, крохмаль кукурудзяний, магнію стеарат.

плівкова оболонка: OPADRY® рожевий 03A14309 (гіпромелоза, тальк, титану діоксид (Е 171), заліза оксид жовтий (Е 172), заліза оксид червоний (Е 172)), етилцелюлози водна дисперсія (тверда), триацетин.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: пласкі з боків таблетки овальної форми, вкриті плівковою оболонкою, від світло-рожевого до рожевого кольору, з відбитком RIB та 200 з одного боку і ROCHE з іншого.

Фармакотерапевтична група.

Противірусні засоби прямої дії. Противірусні засоби для лікування вірусного гепатиту С.

Код АТХ. J05A P01

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Рибавірин – це синтетичний аналог нуклеозиду, який проявляє активність *in vitro* щодо деяких РНК- і ДНК-вірусів. Механізм дії, за яким рибавірин чинить дію щодо вірусу гепатиту С, невідомий.

У пацієнтів з хронічним гепатитом С зниження рівня РНК вірусу гепатиту С при відповіді на терапію препаратом пегінтерферон альфа-2а у дозі 180 мкг відбувається у дві фази. Перша фаза відзначається через 24-36 годин після першої ін'єкції препарату, друга фаза відбувається протягом наступних 4-16 тижнів у пацієнтів зі стійкою вірусологічною відповіддю. Препарат Копегус® не здійснює значного впливу на кінетику вірусу протягом перших 4-6 тижнів у пацієнтів, які отримують комбіновану терапію препаратом Копегус® та пегільованим інтерфероном альфа-2а або інтерфероном альфа.

Монотерапія рибавірином не впливає на елімінацію вірусу гепатиту (РНК ВГС) або на покращення гістології печінки після 6-12 місяців лікування та протягом 6 наступних місяців спостереження.

Фармакокінетика.

Всмоктування.

Рибавірин швидко всмоктується при пероральному прийомі одноразової дози препарату Копегус[®] (середній $T_{\max} = 1-2$ години). Середня термінальна фаза напіввиведення після прийому разової пероральної дози препарату Копегус[®] становить від 140 до 160 годин. Літературні дані щодо рибавірину свідчать про екстенсивну абсорбцію – приблизно 10% радіоактивно міченої дози виводиться з фекаліями. Однак абсолютна біодоступність становить приблизно 45-65%, очевидно завдяки метаболізму першого проходження. Спостерігається лінійний зв'язок між дозою і значенням AUC_{0-t} при однократному прийомі дози 200-1200 мг рибавірину. Середній видимий кліренс рибавірину після прийому внутрішньо разової пероральної дози 600 мг препарату Копегус[®] варіює від 22 до 29 літрів/годину. Об'єм розподілу після перорального прийому препарату Копегус[®] становить близько 4 500 л. Рибавірин не зв'язується з білками плазми крові.

Розподіл.

Була виявлена висока фармакокінетична міжсуб'єктна варіабельність і внутрішньоіндивідуальна варіабельність у осіб після прийому разової пероральної дози препарату Копегус[®] (варіабельність у одної особи $\leq 25\%$ для площі під кривою «концентрація-час» та максимальної концентрації), що може бути пов'язано з інтенсивним метаболізмом першого проходження і переносом у межах і за межами кров'яного руслу.

Транспорт рибавірину у неплазмових компонентах крові найбільше вивчений в еритроцитах. Було виявлено, що перенос здійснюється насамперед урівноважувачим нуклеозидним переносником e_s -типу. Цей переносник присутній в усіх клітинах і може відповідати за високий об'єм розподілу рибавірину. Коефіцієнт цільна кров: плазма крові для концентрацій рибавірину становить близько 60:1. Більша частина рибавірину в крові існує у вигляді нуклеотидів рибавірину, секвестрованих в еритроцитах.

Метаболізм.

Метаболізм рибавірину відбувається двома шляхами:

1. Зворотне фосфорилування.
2. Шлях розпаду, який включає дерибозилування та амідний гідроліз з утворенням триазольного метаболіту карбонової кислоти. Рибавірин і його триазольний карбамід і триазольні метаболіти карбонової кислоти виводяться через нирки.

За літературними даними після багаторазового застосування рибавірин екстенсивно акумулюється у плазмі крові, при цьому значення $AUC_{12\text{год}}$ після багатократної дози в 6 разів відрізняється від цього значення після однократного прийому внутрішньо. Після прийому внутрішньо 600 мг двічі на добу рівноважні концентрації досягаються приблизно через 4 тижні, середні рівноважні концентрації у плазмі крові становлять приблизно 2200 нг/мл.

Виведення.

Після припинення прийому період напіввиведення препарату становить близько 300 годин, що, імовірно, вказує на повільне виведення із неплазмових компартментів.

Вплив їжі.

Біодоступність разової пероральної дози препарату Копегус[®] (600 мг) збільшувалася при одночасному вживанні їжі, багатої на жири. Значення параметрів $AUC_{(0-192\text{год})}$ і максимальної концентрації збільшуються на 42% і 66% відповідно після прийому препарату Копегус[®] під час сніданку з високим вмістом жирів порівняно з прийомом натщесерце. Клінічне значення результатів дослідження цього однократного прийому невідоме. Експозиція рибавірину після багатократного застосування разом з їжею була порівнювана з такою у пацієнтів, які приймали пегінтерферон альфа-2а і препарат Копегус[®], а також інтерферон альфа-2b і рибавірин. Для досягнення оптимальної концентрації рибавірину у плазмі крові рекомендується приймати рибавірин під час їди.

Фармакокінетика в особливих групах хворих

Хворі з порушенням функції нирок

Видимий кліренс рибавірину знижується у пацієнтів з кліренсом креатиніну ≤ 50 мл/хв, у тому числі у пацієнтів з термінальною стадією хронічної ниркової недостатності, які знаходяться на хронічному гемодіалізі, складаючи приблизно 30% від показників пацієнтів з нормальною функцією нирок. На основі результатів невеликого дослідження у пацієнтів з помірною чи тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну ≤ 50 мл/хв), які отримували зменшені добові дози препарату Копегус[®] (600 мг і 400 мг, відповідно), концентрація рибавірину у плазмі крові (AUC) була вищою, ніж у пацієнтів з нормальною функцією нирок (кліренс креатиніну >80 мл/хв), які отримували

стандартну дозу препарату Копегус®. У пацієнтів з термінальною стадією хронічної ниркової недостатності на хронічному гемодіалізі, які отримували дозу препарату Копегус® 200 мг у день, середня концентрація рибавіріну (AUC), яка була приблизно на 20% нижче порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок, які отримували стандартну добову дозу препарату Копегус® 1000/1200 мг. При гемодіалізі рибавірін виводиться з плазми крові приблизно на 50%, при цьому у зв'язку з великим об'ємом розподілу рибавіріну, значна кількість рибавіріну не виводиться ефективно з організму шляхом гемодіалізу. У пацієнтів з помірною чи тяжкою нирковою недостатністю, які отримували дози, що вивчалися у цьому дослідженні, спостерігалася підвищена частота побічних реакцій.

На основі фармакокінетичного моделювання і симуляції рекомендується корекція дози у пацієнтів із суттєвим порушенням функції нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Очікується, що скориговані дози забезпечать експозицію рибавіріну в плазмі крові порівнюваних з такими, що досягаються у пацієнтів з нормальною функцією нирок, які отримують стандартну дозу препарату Копегус®. Більшість з рекомендованих доз були отримані на основі фармакокінетичного моделювання і симуляції і не вивчалися в клінічних дослідженнях.

Хворі з порушеннями функції печінки

Фармакокінетичні значення рибавіріну після застосування однієї дози пацієнтам із печінковою недостатністю легкого, помірного та тяжкого ступеня (А, В або С за класифікацією Чайлда-П'ю) були подібними до таких у пацієнтів контрольної групи.

Особливі літнього віку (від 65 років)

Специфічна оцінка фармакокінетики в осіб літнього віку не проводилася. Однак в опублікованих фармакокінетичних дослідженнях вік не був ключовим фактором кінетики рибавіріну. При цьому визначальним фактором є ниркова функція.

Діти (до 18 років)

Див. інструкцію для медичного застосування для лікарських засобів, які показані для застосування у комбінації з препаратом Копегус® у даної вікової групи.

У пацієнтів віком до 18 років фармакокінетичний аналіз не був проведений для препарату Копегус®.

Популяційна фармакокінетика

Був виконаний популяційний фармакокінетичний аналіз із застосуванням показників концентрації у плазмі крові, отриманих у п'яти клінічних дослідженнях. У той час, як маса тіла та раса були статистично значущими незалежними перемінними у моделі кліренсу рибавіріну, лише вплив маси тіла був клінічно значущим. Кліренс збільшувався як функція маси тіла та варіював від 17,7 до 24,8 л/годину залежно від діапазону маси тіла від 44 до 155 кг. Кліренс креатиніну (при мінімальному рівні 34 мл/хв) не впливав на кліренс рибавіріну.

Проникнення у сім'яну рідину

Концентрація рибавіріну у сім'яній рідині приблизно вдвічі вища порівняно з сироваткою крові, однак системна експозиція рибавірином жінки-партнера після статевого акту з чоловіком, який отримує лікування рибавірином, є дуже обмеженою порівняно з терапевтичною концентрацією рибавіріну у плазмі крові.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування хронічного гепатиту С (ХГС) у комбінації з іншими лікарськими засобами.

Противопоказання.

- Підвищена чутливість до рибавіріну або до будь-якої з допоміжних речовин (див. розділ «Склад»).
- Вагітність (див. розділ «Особливості застосування»). Лікування препаратом Копегус® може бути розпочате лише після отримання негативного тесту на вагітність безпосередньо перед початком лікування.
- Період годування груддю (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
- Тяжка патологія серця в анамнезі, у тому числі нестабільна та неконтрольована патологія серця протягом попередніх 6 місяців;
- Гемоглобінопатії (наприклад, таласемія, серповидно-клітинна анемія);

Також слід ознайомитися з інструкцією для медичного застосування (розділ «Протипоказання») для препаратів, які застосовуються у комбінації з препаратом Копегус®.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Проводилися дослідження щодо вивчення взаємодії рибавіріну у комбінації з пегінтерфероном альфа-2а, інтерфероном альфа-2b і антацидами. Концентрації рибавіріну є порівняними при монотерапії чи у комбінації з пегінтерфероном альфа-2а чи інтерфероном альфа-2b.

Після закінчення лікування препаратом Копегус® період потенціальної взаємодії триває до 2 місяців (5 періодів напіввиведення рибавіріну) у зв'язку з тривалим періодом напіввиведення.

Результати досліджень *in vitro* при застосуванні препаратів мікросом печінки людини і печінки щурів свідчать про те, що метаболізм рибавіріну не опосередкований ферментом системи цитохрому P450. Рибавірін не пригнічує ферменти системи цитохрому P450. У токсикологічних дослідженнях не були отримані дані, що рибавірін є індуктором печінкових ферментів. У зв'язку з цим існує мінімальний потенціал взаємодій, пов'язаних із системою ферментів P450.

Антацидні засоби. Одночасний прийом антацидних засобів, що містять алюміній, метикон і магній, знижує біодоступність рибавіріну 600 мг, при цьому AUC_{0-t} зменшилася на 14%. Можливо, що зниження біодоступності у даному дослідженні відбулось у результаті відстроченого транзиту рибавіріну чи модифікованого рН. Така взаємодія вважалась клінічно незначимою.

Нуклеозидні аналоги. Було показано, що рибавірін *in vitro* пригнічує фосфорилування зидовудину і ставудину. Клінічне значення цих даних невідоме. Однак ці дані свідчать про можливість того, що одночасне застосування препарату Копегус® із зидовудином або ставудином може призвести до збільшення ВІЛ-віремії у плазмі крові. Тому рекомендується ретельний моніторинг рівня РНК вірусу імунодефіциту людини у плазмі крові пацієнтів, які отримують одночасне лікування препаратом Копегус® із будь-яким із цих двох препаратів: зидовудином та/або ставудином. При збільшенні рівня РНК вірусу імунодефіциту людини питання про одночасне застосування препарату Копегус® з інгібіторами зворотної транскриптази необхідно переглянути.

Диданозин. Не рекомендується одночасний прийом рибавіріну та диданозину. Експозиція диданозину чи його активного метаболіту (дидеоксиаденозин 5'-трифосфат) *in vitro* підвищується при одночасному застосуванні диданозину і рибавіріну. Сумісне застосування цих препаратів може призвести до печінкової недостатності з летальним наслідком, периферичної нейропатії, панкреатиту та симптоматичної гіперлактатемії чи лактацидозу.

Азатіоприн. Рибавірін, пригнічуючи інозинмонофосфатдегідрогеназу, може впливати на метаболізм азатіоприну, що може призводити до кумуляції 6-метилтіоінозин моно фосфату, що асоціювалося з мієлотоксичністю у хворих, які отримували азатіоприн. Слід уникати одночасного застосування препарату Копегус® і пегінтерферону альфа-2а з азатіоприном. В окремих випадках при переважанні користі одночасного застосування рибавіріну та азатіоприну над потенційним ризиком рекомендується ретельний моніторинг гематологічних показників з метою виявлення мієлотоксичності, при розвитку якої лікування даними препаратами необхідно припинити (див. розділ «Особливості застосування»).

Хворі з ко-інфекцією ВІЛ-ВГС: не відзначалося виражених ознак взаємодії у 47 пацієнтів з ко-інфекцією ВІЛ-ВГС, які завершили 12-тижневе піддослідження фармакокінетики з вивчення впливу рибавіріну на внутрішньоклітинне фосфорилування деяких нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (ламівудину та зидовудину або ставудину). Однак, через значну варіабельність, довірчі інтервали були досить широкими. Супутнє застосування нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази не впливало на експозицію рибавіріну в плазмі крові.

Посилення анемії, асоційованої з лікуванням рибавіріном, спостерігалось при одночасному застосуванні зидовудину у схемі терапії ВІЛ інфекції, хоча точний механізм цього явища невідомий. Одночасне застосування рибавіріну та зидовудину не рекомендується у зв'язку з підвищеним ризиком виникнення анемії (див. розділ «Особливості застосування»). При виникненні анемії під час одночасного застосування рибавіріну та зидовудину необхідно розглянути питання про заміну зидовудину у комбінованій антиретровірусній схемі. Це особливо важливо у випадку пацієнтів із наявністю в анамнезі анемії, спричиненої зидовудином.

Особливості застосування.

Препарат Копегус® не можна застосовувати у якості монотерапії.

Комбінована терапія рибавірином і (пег)інтерфероном альфа

Зареєстровані декілька серйозних побічних реакцій, асоційованих з комбінованою терапією рибавірином і (пег)інтерфероном альфа, які включають:

- тяжкі ефекти з боку центральної нервової системи (такі як депресія, суїцидальні ідеї та спроби самогубства, агресивна поведінка, інші)
- тяжкі розлади з боку органів зору
- розлади з боку зубів і пародонту
- пригнічення росту у дітей та підлітків, що може бути незворотнім у деяких пацієнтів.

До початку лікування слід ознайомитися з інструкцією для медичного застосування для (пег)інтерферону альфа щодо рекомендацій з моніторингу і лікувальної тактики цих побічних реакцій.

Ризик тератогенної дії (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»): перед початком лікування рибавірином лікар повинен у повному обсязі проінформувати пацієнтів про тератогенну дію рибавірину, необхідність застосування надійної та тривалої контрацепції, про ймовірність неефективності методів контрацепції та можливі наслідки вагітності у разі її виникнення під час лікування рибавірином. Щодо лабораторного моніторингу вагітності див. «Лабораторні показники» у цьому розділі інструкції.

Канцерогенність: у деяких дослідженнях генотоксичності *in vivo* та *in vitro* була виявлена мутагенна дія рибавірину. Потенційна канцерогенна дія рибавірину не може бути виключена.

Гемодіаліз і серцево-судинна система: зниження рівня гемоглобіну до < 100 г/л було зареєстроване не більше ніж у 15% хворих, які отримували лікування протягом 48 тижнів препаратом Копегус® у дозі 1000/1200 мг у комбінації з пегінтерфероном альфа-2а та не більше ніж у 19% хворих – у комбінації з інтерфероном альфа-2а. При комбінованому застосуванні рибавірину у дозі 800 мг та пегінтерферону альфа-2а протягом 24 тижнів у 3% хворих рівень гемоглобіну зменшився до < 100 г/л. Ризик розвитку анемії вищий у жінок. Хоча рибавірин не чинить безпосередньої дії на серцево-судинну систему, анемія, асоційована із застосуванням препарату Копегус®, може погіршувати серцеву функцію та/або призводити до загострення ішемічної хвороби серця. Тому препарат Копегус® слід з обережністю застосовувати хворим із захворюваннями серця. Кардіальний статус необхідно оцінювати до початку лікування і здійснювати клінічний моніторинг протягом лікування. При погіршенні функції серця лікування рибавірином слід припинити (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Хворих із застійною серцевою недостатністю, інфарктом міокарда і/чи аритміями в анамнезі чи в даний час необхідно ретельно спостерігати. У хворих із захворюваннями серця рекомендується проводити електрокардіографію до і під час курсу лікування. Серцеві аритмії (переважно надшлуночкові), як правило, відповідають на стандартне лікування, однак може виникнути необхідність у припиненні лікування.

У літературі описане виникнення панцитопенії та пригнічення кісткового мозку протягом 3-7 тижнів після супутнього застосування рибавірину та пегінтерферону з азатіоприном. Указані прояви мієлотоксичності були зворотними протягом 4-6 тижнів після відміни противірусної терапії вірусного гепатиту С і супутньо призначеного азатіоприну, і не повторювалися після продовження лікування окремо кожним із препаратів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Комбіноване лікування препаратом Копегус® та пегінтерфероном альфа-2а хворих із хронічним гепатитом С, у яких попередня терапія була неефективна, достатньо не вивчалось у хворих, у яких попереднє лікування було припинене через гематологічні побічні явища. При вирішенні питання про повторне лікування, лікарям необхідно ретельно оцінити переваги та ризик.

Реакції гіперчутливості негайного типу: при розвитку гострої реакції гіперчутливості (наприклад, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, бронхоспазм, анафілаксія) препарат Копегус® слід негайно відмінити і призначити відповідне лікування. Скороминучі висипання не потребують відміни терапії.

Функція печінки: при розвитку декомпенсації функції печінки під час лікування препаратом Копегус® у комбінації з іншими лікарськими засобами слід припинити. При прогресуючому та клінічно значущому підвищенні рівня АЛТ, незважаючи на зниження дози, чи при одночасному підвищенні рівня прямого білірубину лікування слід відмінити.

Порушення функції нирок: фармакокінетика рибавіріну змінюється у хворих із порушенням функції нирок у зв'язку зі зниженням кліренсу рибавіріну. Тому перед застосуванням препарату Копегус® рекомендується дослідити функцію нирок в усіх хворих, при цьому її бажано оцінювати за кліренсом креатиніну. Спостерігалось значне збільшення концентрації рибавіріну в плазмі крові у пацієнтів з рівнем креатиніну в сироватці крові > 20 мг/л чи кліренсом креатиніну < 50 мл/хв. Тому таким пацієнтам рекомендується корекція дози препарату Копегус® (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Фармакокінетика»).

Рівень гемоглобіну необхідно ретельно моніторувати під час лікування та застосовувати заходи корекції у разі необхідності протягом усього періоду лікування (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Пацієнти після трансплантації: безпека та ефективність застосування комбінованої схеми пегінтерферон альфа-2а плюс препарат Копегус® не встановлені у пацієнтів з трансплантацією печінки та інших органів. При застосуванні пегінтерферону альфа-2а як у монотерапії чи у комбінації з препаратом Копегус® повідомлялися про випадки відторгнення трансплантата печінки і нирок.

Ко-інфекція ВІЛ-вірус гепатиту С (ВГС): Слід ознайомитися з інструкцією для медичного застосування для противірусних лікарських засобів, які приймаються одночасно з терапією хронічного гепатиту С, з метою ознайомлення і тактики лікування токсичних явищ, специфічних для кожного препарату, а також можливої перехресної токсичності з рибавірином та іншими лікарськими засобами. У дослідженні NR15961 у хворих, які отримували одночасне лікування ставудином та інтерфероном з чи без рибавіріну, частота виникнення панкреатиту і/чи лактоцидозу становила 3% (12/398).

У хворих з хронічним гепатитом С та ко-інфекцією ВІЛ, які отримують високоефективну антиретровірусну терапію, може бути підвищений ризик серйозних побічних ефектів (лактоцидоз, периферична нейропатія, панкреатит).

У хворих з ко-інфекцією ВІЛ-ВГС та поширеним цирозом, які отримують високоефективну антиретровірусну терапію, може бути підвищений ризик декомпенсації функцій печінки та, можливо, летального наслідку при комбінованому застосуванні з препаратом Копегус® та інтерферонами. Початковими факторами у хворих з ко-інфекцією ВІЛ-ВГС та цирозом, які можуть асоціюватися з декомпенсацією функцій печінки, є: підвищення рівня білірубіну в сироватці крові, зниження рівня гемоглобіну, підвищення рівня лужної фосфатази чи зменшення числа тромбоцитів, лікування диданозином. Тому слід виявляти обережність при вирішенні питання про одночасне застосування пегінтерферону альфа-2а і препарату Копегус® з високоефективною антиретровірусною терапією (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Одночасне лікування рибавірином та зидовудином не рекомендується у зв'язку з підвищеним ризиком анемії (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Під час лікування ко-інфікованих хворих необхідний ретельний моніторинг на предмет виявлення ознак і симптомів печінкової декомпенсації (включаючи асцит, енцефалопатію, кровотечу з варикозно розширених вен, порушення синтетичної функції печінки; наприклад, показник за шкалою Чайлда-П'ю ≥ 7). Показник за шкалою Чайлда-П'ю не завжди достовірно відображає наявність печінкової декомпенсації і може змінюватися під впливом таких факторів як, наприклад, непряма гіпербілірубінемія, гіпоальбумінемія внаслідок медикаментозної терапії. При розвитку печінкової декомпенсації терапію препаратом Копегус® у комбінації з іншими лікарськими засобами слід негайно відмінити.

Одночасне призначення препарату Копегус® та диданозину не рекомендується у зв'язку з ризиком мітохондріальної токсичності (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Необхідно уникати одночасного призначення препарату Копегус® та ставудину з метою зниження ризику перехресної мітохондріальної токсичності.

Лабораторні показники: перед початком лікування треба проводити стандартні гематологічні та біохімічні лабораторні дослідження (загальний клінічний аналіз крові з підрахунком формених елементів, число тромбоцитів, аналіз електролітів, рівень глюкози, вміст креатиніну в сироватці крові, функціональні проби печінки, рівень сечової кислоти). Рекомендовані норми лабораторних показників до початку лікування препаратом Копегус®: гемоглобін: ≥ 120 г/л (у жінок); ≥ 130 г/л (у чоловіків).

У пацієнтів з ко-інфекцією ВІЛ-ВГС з кількістю CD4+ лімфоцитів менше 200 клітин/мкл недостатньо даних з ефективності та безпеки комбінованого лікування. Слід виявляти обережність при призначенні комбінованого лікування пацієнтам з низьким рівнем CD4+ лімфоцитів.

Лабораторні показники слід оцінювати на 2 і 4 тижні терапії та періодично потому за необхідністю.

У жінок репродуктивного віку необхідно щомісячно під час лікування та протягом 4 місяців після закінчення проводити рутинні тести на вагітність. Жінкам-партнеркам чоловіків, які отримують лікування препаратом Копегус[®], необхідно щомісячно під час лікування та протягом 7 місяців після закінчення лікування проводити рутинні тести на вагітність.

Рівень сечової кислоти може підвищуватися при застосуванні препарату Копегус[®] внаслідок гемолізу. Тому у пацієнтів зі схильністю необхідно ретельно моніторувати рівень сечової кислоти на предмет розвитку подагри.

Утилізація невикористаного препарату та препарату із простроченим терміном придатності: надходження препарату у зовнішнє середовище необхідно звести до мінімуму. Препарат не слід викидати у стічні води і побутові відходи. Для утилізації необхідно використовувати так звану «систему збору відходів» при наявності такої.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Доклінічні дані: рибавірин продемонстрував значний тератогенний та/або ембріотоксичний потенціал у всіх вивчених видів тварин при застосуванні у дозах, значно нижчих за рекомендовані дози для людини. Спостерігалися мальформації черепа, піднебіння, очей, щелепи, кінцівок, скелету і шлунково-кишкового тракту. Частота і тяжкість тератогенних ефектів збільшувалася при збільшенні дози рибавірину. Вживання плода і потомства були знижені.

Жінки: препарат Копегус[®] не слід застосовувати у період вагітності (див. розділи «Протипоказання» і «Особливості застосування»). Потрібно докласти всіх можливих зусиль для уникнення вагітності у пацієнок. Лікування препаратом Копегус[®] може бути розпочато лише після отримання негативного тесту на вагітність безпосередньо перед початком лікування. Будь-який метод контрацепції може бути неефективним, тому дуже важливо, щоб жінки репродуктивного віку застосовували ефективну контрацепцію протягом усього періоду лікування, а також протягом 4 місяців після завершення лікування; протягом цього часу слід проводити щомісячні тести на вагітність. При виникненні вагітності під час лікування та протягом 4 місяців після його закінчення пацієнтів необхідно проінформувати про суттєвий ризик виникнення тератогенної дії на плід унаслідок застосування рибавірину.

Пацієнти та їхні партнерші: необхідно зробити все можливе, щоб уникнути вагітності у партнерок чоловіків, які отримують препарат Копегус[®]. Рибавірин накопичується внутрішньоклітинно і виводиться з організму дуже повільно. У дослідженнях на тваринах рибавірин викликав зміни у спермі у дозах, нижчих порівняно з клінічними. Не встановлено, чи рибавірин, який міститься у спермі, чинить тератогенну дію на запліднення яйцеклітини. Таким чином, чоловіків та їх партнерш репродуктивного віку слід проінформувати про необхідність застосування ефективної контрацепції у період прийому препарату Копегус[®] під час лікування і протягом 7 місяців після закінчення. До початку лікування у жінок повинен бути негативний результат тесту на вагітність. Чоловікам слід користуватися презервативом, щоб мінімізувати передачу рибавірину вагітним партнершам.

Годування груддю: Невідомо, чи проникає рибавірин у грудне молоко. У зв'язку з потенційними небажаними реакціями у немовлят, які знаходяться на грудному вигодовуванні, перед початком лікування грудне годування слід припинити.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Препарат Копегус[®] не впливає або має незначний вплив на здатність керувати автотранспортом або роботу з іншими механізмами. Однак при застосуванні у комбінації з пегінтерфероном альфа-2а або інтерфероном альфа-2а можливий деякий вплив. Додаткову інформацію див. в інструкції для медичного застосування для лікарських засобів, які застосовуються у комбінації з препаратом Копегус[®].

Спосіб застосування та дози.

Лікування має бути ініційоване і моніторуватися лікарем, який має досвід лікування хронічного гепатиту С.

Також слід ознайомитися з інструкцією для медичного застосування для препаратів, які застосовуються у комбінації з препаратом Копегус[®] для лікування хронічного гепатиту С.

Препарат Копегус[®] слід приймати перорально двічі на добу (вранці та ввечері) під час вживання їжі. У зв'язку з тератогенним потенціалом рибавіріну таблетки не слід розламувати або подрібнювати.

Доза препарату Копегус[®] залежить від маси тіла хворого, генотипу вірусу та лікарського засобу, з яким препарат Копегус[®] застосовують у комбінації (див. Таблицю 1).

Таблиця 1.

Рекомендації щодо дозування препарату Копегус[®] залежно від того, з яким лікарським засобом препарат Копегус[®] застосовується у комбінації

Лікарський засіб, з яким препарат Копегус [®] застосовується у комбінації	Добова доза препарату Копегус [®]	Кількість таблеток по 200 мг
Противірусні препарати прямої дії	<75 кг = 1000 мг	5 (2 вранці; 3 ввечері)
	≥75 кг = 1200 мг	6 (3 вранці; 3 ввечері)
Пегінтерферон альфа-2а з противірусним препаратом прямої дії	<75 кг = 1000 мг	5 (2 вранці; 3 ввечері)
	≥75 кг = 1200 мг	6 (3 вранці; 3 ввечері)
Пегінтерферон альфа-2а без противірусного препарату прямої дії	Генотип 2 чи 3, раніше не ліковані пацієнти Генотип 2 чи 3 чи 4 у пацієнтів з ко-інфекцією ВІЛ	800 мг 4 (2 вранці; 2 ввечері)
	Генотип 1 чи 4 Генотип 2 чи 3 у пацієнтів, які вже отримували лікування Генотип 1 у пацієнтів з ко-інфекцією ВІЛ	<75 кг = 1000 мг ≥75 кг = 1200 мг 5 (2 вранці; 3 ввечері) 6 (3 вранці; 3 ввечері)
Інтерферон альфа-2а без противірусного препарату прямої дії	<75 кг = 1000 мг	5 (2 вранці; 3 ввечері)
	≥75 кг = 1200 мг	6 (3 вранці; 3 ввечері)
Пегінтерферон альфа-2b з чи без противірусного препарату прямої дії	<65 кг = 800 мг	4 (2 вранці; 2 ввечері)
	65-80 кг = 1000 мг	5 (2 вранці; 3 ввечері)
	81-105 кг = 1200 мг	6 (3 вранці; 3 ввечері)
	>105 кг = 1400 мг	7 (3 вранці; 4 ввечері)

Тривалість лікування

Тривалість лікування залежить від того, з яким лікарським засобом препарат Копегус[®] застосовується у комбінації, і може залежати від окремих факторів з боку пацієнта і вірусу, включаючи генотип, наявності чи відсутності ко-інфекції, попереднього лікування, відповіді у процесі лікування.

Також слід ознайомитися з інструкцією для медичного застосування для препаратів, які застосовуються у комбінації з препаратом Копегус[®].

Корекція дози з огляду на побічні реакції

Корекція дози препарату Копегус[®] залежить від того, з яким лікарським засобом препарат Копегус[®] застосовується у комбінації.

Якщо у пацієнта розвинулася тяжка побічна реакція, потенційно пов'язана із застосуванням рибавіріну, дозу рибавіріну слід відкоригувати або тимчасово відмінити рибавірін до зникнення побічної реакції або до зменшення ступеня тяжкості побічної реакції. Рекомендації щодо корекції дози або тимчасової відміни препарату залежно від рівня гемоглобіну або стану серця наведені в Таблиці 2.

Таблиця 2.

Рекомендації щодо корекції дози при виникненні анемії, пов'язаної з лікуванням

Лабораторні показники	Знизити тільки дозу препарату Копегус® до [1], [2], якщо	Припинити застосування препарату Копегус®, якщо
Гемоглобін у пацієнтів без серцевих захворювань в анамнезі	< 100 г/л	< 85 г/л
Гемоглобін у пацієнтів зі стабільними перебігом серцевого захворювання в анамнезі	Зниження гемоглобіну \geq 20 г/л протягом будь-яких 4-х тижнів під час лікування (тривале зниження дози)	< 120 г/л, незважаючи на застосування зменшеної дози протягом 4 тижнів

[1] У пацієнтів, які отримують 1000 мг (<75 кг) або дозу 1200 мг (>75 кг), дозу препарату Копегус® слід зменшити до 600 мг/день (1 таблетка вранці і 2 таблетки ввечері). Якщо рівень гемоглобіну нормалізувався, лікування препаратом Копегус® можна відновити в дозі 600 мг на добу з наступним підвищенням до 800 мг на добу за рішенням лікаря. Однак подальше підвищення дози не рекомендується.

[2] У пацієнтів, які отримують 800 мг (<65 кг)-1000 мг (65-80 кг)-1200 мг (81-105 кг) або 1400 мг (>105 кг), перше зниження дози препарату Копегус® становить 200 мг/добу (за винятком пацієнтів, які отримують 1400 мг, у яких зниження дози має становити 400 мг/добу). При необхідності дозу препарату Копегус® слід знижувати другий раз додатково на 200 мг/добу. Пацієнтам, у яких доза препарату Копегус® зменшена до 600 мг/добу, слід отримувати 1 таблетку по 200 мг вранці і 2 таблетки по 200 мг ввечері.

При виникненні серйозних побічних реакцій, потенційно пов'язаних із застосуванням пегінтерферону альфа-2а або інтерферону альфа-2а, слід ознайомитися з інструкцією для медичного застосування для цих препаратів щодо корекції дози та/або відміни лікування.

Особливі групи хворих

Застосування при порушенні функції нирок. Застосування рибавіріну відповідно до рекомендованої схеми (залежно від маси тіла з граничною масою 75 кг) у хворих із порушенням функції нирок супроводжувалося значним підвищенням концентрації препарату у плазмі крові. Загальну добову дозу препарату Копегус® слід зменшити для пацієнтів з кліренсом креатиніну \leq 50 мл/хв (див. Таблицю 3) (див. розділ «Фармакокінетика»).

Таблиця 3.

Рекомендації щодо корекції дози при порушенні функції нирок

Кліренс креатиніну	Добова доза препарату Копегус®
30-50 мл/хв	Чергування доз: один день – 200 мг, наступний день – 400 мг
менше ніж 30 мл/хв	200 мг
Гемодіаліз	200 мг

Лікування слід розпочинати (чи продовжувати у випадку розвитку ниркової недостатності під час лікування) з особливою обережністю і ретельним моніторингом рівня гемоглобіну, та з заходами корекції у разі необхідності протягом усього періоду лікування (див. розділ «Особливості застосування»).

При виникненні тяжких побічних реакцій чи відхилень лабораторних показників препарат Копегус® слід відмінити при необхідності до зникнення побічної реакції або до зменшення ступеня тяжкості побічної реакції. Якщо ознаки непереносимості зберігаються після відновлення терапії препаратом Копегус®, лікування препаратом Копегус® слід відмінити. Немає даних щодо дітей з порушенням функції нирок.

Застосування при порушенні функції печінки. Функція печінки не впливає на фармакокінетику рибавіріну (див. розділ «Фармакокінетика»), тому корекція дози препарату Копегус® не потрібна для пацієнтів з порушеною функцією печінки.

Застосування людям літнього віку (від 65 років). Значущого впливу віку на фармакокінетику рибавіріну не виявлено. Однак, як і для пацієнтів більш молодшого віку, перед застосуванням препарату Копегус® необхідно дослідити функцію нирок.

Застосування дітям. У зв'язку з недостатніми даними з безпеки та ефективності препарату Копегус® у комбінації з іншими лікарськими засобами для лікування хронічного гепатиту С у дітей лікування препаратом Копегус® не рекомендується. Існують лише обмежені дані з безпеки та ефективності препарату Копегус® у комбінації з пегінтерфероном альфа-2а у дітей віком від 6 до 18 років. Щодо застосування препарату Копегус® дітям необхідна оцінка співвідношення користь-ризик у кожному окремому випадку (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти.

Щодо застосування препарату Копегус® дітям необхідна оцінка співвідношення користь-ризик у кожному окремому випадку (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

Передозування.

У ході клінічних досліджень не були зареєстровані випадки передозування препаратом Копегус®. При перевищенні максимальної рекомендованої дози більш ніж у 4 рази спостерігалися гіпокальціємія і гіпомагніємія. У багатьох із вказаних випадків рибавірін вводили внутрішньовенно. Внаслідок великого об'єму розподілу рибавірін не виводиться значним чином за допомогою гемодіалізу.

Побічні реакції.

Характерним для профілю безпеки рибавіріну є гемолітична анемія, яка виникає протягом перших тижнів терапії. Гемолітична анемія, асоційована із застосуванням рибавіріну, може призвести до погіршення серцевої функції та/або погіршення існуючої патології серця. У деяких пацієнтів також спостерігалася збільшення рівня сечової кислоти і непрямого білірубіну, асоційованих з гемолізом (див. розділ «Особливості застосування»).

Побічні реакції, про які вказано у даному розділі, спостерігатися в клінічних дослідженнях та/або отримані зі спонтанних повідомлень в основному при застосуванні препарат Копегус® у комбінації з інтерфероном альфа-2а або пегінтерфероном альфа-2а.

Побічні реакції у пацієнтів, які отримували препарат Копегус® у комбінації з інтерфероном альфа-2а, загалом були однаковими з такими, що відзначалися при застосуванні препарату Копегус® у комбінації з пегінтерфероном альфа-2а.

У кожній групі частоти побічні реакції представлені у порядку зменшення серйозності.

Див. також інструкцію для медичного застосування для інших лікарських засобів, з яким препарат Копегус® застосовується у комбінації.

Хронічний гепатит С

Найбільш поширені побічні реакції при комбінованому лікуванні препаратом Копегус® і пегінтерфероном альфа-2а у дозі 180 мкг були виражені, як правило, легко або помірно і не потребували корекції дози або відміни препарату.

Хронічний гепатит С у пацієнтів, які не відповіли на попередню терапію

У цілому профіль безпеки препарату Копегус® у комбінації з пегінтерфероном альфа-2а у пацієнтів, які не відповіли на попереднє лікування, був порівнюваним з таким у пацієнтів, які раніше не отримували лікування. У клінічному дослідженні, яке включало 48 або 72-тижневе лікування пацієнтів, які не відповіли на попередню терапію пегільованим інтерфероном альфа-2b/рибавірином, лабораторні відхилення або небажані явища призводили до відміни пегінтерферону альфа-2а та препарату Копегус® у 6% та 7%, відповідно, при тривалості лікування 48 тижнів, та у 12% і 13%, відповідно при тривалості лікування 72 тижні. Аналогічно, у пацієнтів з цирозом або переходом у цироз частота відміни терапії пегінтерфероном альфа-2а і препарату Копегус® була вищою у групі хворих, які отримували лікування протягом 72 тижнів (13% та 15%), ніж у групі хворих, які отримували лікування протягом 48 тижнів (6% та 6%). У дослідження не включалися пацієнти, яким було відмінено попереднє лікування (пегільованим інтерфероном альфа-2b/рибавірином) у зв'язку з

гематологічною токсичністю.

В іншому клінічному дослідженні пацієнти, які не відповіли на попередню терапію, з поширеним фіброзом або цирозом (3-6 балів за шкалою Ishak) та початковим рівнем тромбоцитів не більше 50 000/мм³, отримували 48-тижневий курс лікування. До гематологічних розладів, відзначених у перші 20 тижнів дослідження, належала анемія (у 26% пацієнтів рівень гемоглобіну становив <100 г/л), нейтропенія (у 30% – абсолютна кількість нейтрофілів становила <750/мм³) та тромбоцитопенія (у 13% пацієнтів кількість тромбоцитів була <50000/мм³) (див. розділ «Особливості застосування»).

Ко-інфекція ВІЛ-Хронічний гепатит С

Профіль безпеки пегінтерферону альфа-2а у режимі монотерапії чи у комбінації з рибавірином у хворих з ко-інфекцією ВІЛ-ВГС був порівнюваним з таким у пацієнтів з ВГС. До інших небажаних явищ, які виникали у $\geq 1\%$ до $\leq 2\%$ пацієнтів з ко-інфекцією ВІЛ-ВГС при комбінованому лікуванні пегінтерфероном альфа-2а і рибавірином, відносяться: гіперлактацидемія/лактатацидоз, грип, пневмонія, емоційна лабільність, апатія, фаринголарингеальний біль, хейліт, набута ліподистрофія і хроматурія. Терапія пегінтерфероном альфа-2а асоціювалася зі зниженням абсолютної кількості CD4+ лімфоцитів у перші 4 тижні лікування без зміни їх відсоткового вмісту. Кількість CD4+ лімфоцитів поверталася до початкового рівня після зниження дози або відміни терапії. Призначення пегінтерферону альфа-2а не впливало негативно на показник вірусного навантаження ВІЛ під час терапії і в період спостереження після завершення терапії. Дані про застосування у пацієнтів з кількістю CD4+ лімфоцитів менше 200 клітин/мкл обмежені (див. інструкцію для медичного застосування для пегінтерферону альфа-2а).

Побічні реакції при комбінованій терапії препаратом Копегус® і пегінтерфероном альфа-2а або інтерфероном альфа-2а у пацієнтів з вірусним гепатитом С

Для опису частоти побічних реакцій використовуються наступні категорії: дуже поширені ($\geq 1/10$), поширені ($\geq 1/100$ і $< 1/10$), непоширені ($\geq 1/1000$ і $< 1/100$), рідко поширені ($\geq 1/10000$ і $< 1/1000$), дуже рідко поширені ($< 1/10000$), частота невідома*.

Інфекції та інвазії: поширені – інфекції верхніх дихальних шляхів, бронхіт, кандидоз порожнини рота, простий герпес; непоширені – інфекції нижніх дихальних шляхів, пневмонія, інфекції сечовивідних шляхів, інфекції шкіри; рідко поширені – ендокардит, зовнішній отит.

З боку крові та лімфатичної системи: дуже поширені – анемія, нейтропенія; поширені – тромбоцитопенія, лімфаденопатія; рідко поширені – панцитопенія; дуже рідко поширені – апластична анемія; частота невідома* – справжня еритроцитарна аплазія.

З боку імунної системи: непоширені – саркоїдоз, тиреоїдит; рідко поширені – анафілаксія, системний червоний вівчак, ревматоїдний артрит; дуже рідко поширені – ідіопатична або тромботична тромбоцитопенічна пурпура; частота невідома* – відторгнення трансплантата печінки і нирок, хвороба Фогта-Коянагі-Харада.

Ендокринні розлади: поширені – гіпотиреоз, гіпертиреоз; непоширені – цукровий діабет.

Порушення обміну речовин, метаболізму: дуже поширені – анорексія; непоширені – дегідратація.

Психічні розлади: дуже поширені – депресія, безсоння; поширені – зміна настрою, емоційні розлади, тривога, агресивність, нервозність, зниження лібідо; непоширені – суїцидальні думки, галюцинації, гнів; рідко поширені – суїцид, психічні розлади; частота невідома* – манія, біполярні розлади, гоміцидальні ідеї.

З боку нервової системи: дуже поширені – головний біль, запаморочення, порушення концентрації уваги; поширені – порушення пам'яті, синкопальні стани, слабкість, мігрень, гіпестезія, гіперестезія, парестезія, тремор, порушення смакових відчуттів, нічні кошмари, сонливість; непоширені – периферична нейропатія; рідко поширені – кома, судоми, параліч лицьового нерва; дуже рідко поширені – церебральна ішемія.

З боку органів зору: поширені – порушення зору, біль в очному яблуці, запальні захворювання очей, ксерофтальмія; непоширені – крововилив у сітківку; рідко поширені – оптична нейропатія, набряк диска зорового нерва, ураження судин сітківки, ретинопатія, виразка рогівки; дуже рідко поширені – втрата зору; частота невідома* – серйозні випадки відшарування сітківки.

З боку органів слуху та вестибулярного апарату: поширені – вертиго, біль у вусі, дзвін у вухах; непоширені – втрата слуху.

Кардіальні порушення: поширені – тахікардія, серцебиття, периферичні набряки; рідко поширені – інфаркт міокарда, застійна серцева недостатність, стенокардія, суправентрикулярна тахікардія,

аритмія, фібриляція передсердь, перикардит.

Судинні розлади: поширені – припливи, гіпотензія; непоширені – гіпертензія; рідко поширені – крововилив у головний мозок, васкуліти.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: дуже поширені – диспное (задишка), кашель; поширені – диспное (задишка) при фізичному навантаженні, носова кровотеча, назофарингіт, набряки пазух, закладеність носа, риніт, біль у горлі; непоширені – свистяче дихання; рідко поширені – інтерстиційний пневмоніт (включаючи випадки з летальним наслідком), емболія легеневої артерії.

З боку шлунково-кишкового тракту: дуже поширені – діарея, нудота, біль у животі; поширені – блювання, диспепсія, дисфагія, звизракування слизової оболонки ротової порожнини, кровоточивість ясен, глосит, стоматит, метеоризм, запор, сухість слизової оболонки ротової порожнини; непоширені – шлунково-кишкова кровотеча, хейліт, гінгівіт; рідко поширені – пептична виразка, панкреатит; частота невідома* – ішемічний коліт, виразковий коліт, пігментація язика.

З боку гепатобіліарної системи: непоширені – порушення функції печінки; рідко поширені – печінкова недостатність, холангіт, жирова дистрофія печінки.

З боку шкіри і підшкірної клітковини: дуже поширені – алопеція, дерматит, свербіж, сухість шкіри; поширені – висипання, підвищене потовиділення, псоріаз, кропив'янка, екзема, шкірні реакції, реакції фотосенсибілізації, нічні потіння; дуже рідко поширені – токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, ангіоневротичний набряк, мультиформна еритема.

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: дуже поширені – міальгії, артралгії; поширені – біль у спині, артрит, м'язова слабкість, біль у кістках, болі в шиї, кістково-м'язовий біль, м'язові судоми; рідко поширені – міозити; частота невідома* – рабдоміоліз.

З боку нирок та сечовидільної системи: частота невідома* – ниркова недостатність, нефротичний синдром.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: поширені – імпотенція.

Загальні розлади та реакції у місці введення: дуже поширені – лихоманка, озноб, біль, астенія, втома, подразливість; поширені – біль у грудній клітці, грипоподібний синдром, нездужання, загальмованість, припливи, спрага.

Дослідження: поширені – зниження маси тіла.

Травми та отруєння: рідко поширені – передозування речовини.

*побічні реакції, зареєстровані у післяреєстраційному періоді.

Лабораторні показники

У клінічних дослідженнях застосування препарату Копегус® у комбінації з пегінтерфероном альфа-2а або інтерфероном альфа-2а більшість випадків зміни лабораторних показників коригувалися за допомогою зміни дози (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). При комбінованій терапії препаратом Копегус® і пегінтерфероном альфа-2а не більше ніж у 2% пацієнтів спостерігалось підвищення активності АЛТ, що призводило до зменшення дози або припинення лікування.

Гемоліз є специфічним проявом токсичності терапії рибавірином. Зниження рівня гемоглобіну <100 г/л спостерігалось не більше ніж у 15% хворих, які отримували комбіноване лікування препаратом Копегус® у дозі 1000/1200 мг і пегінтерфероном альфа-2а протягом 48 тижнів, і не більше ніж у 19% хворих, які отримували комбіноване лікування препаратом Копегус® та інтерфероном альфа-2а. При комбінованому застосуванні препарату Копегус® 800 мг і пегінтерферону альфа-2а протягом 24 тижнів гемоглобін зменшився до <100 г/л у 3% хворих. У більшості випадків зниження рівня гемоглобіну реєструвалося на початку лікування і стабілізувалося одночасно з компенсаторним збільшенням числа ретикулоцитів.

У більшості випадків анемія, лейкопенія і тромбоцитопенія були легкого ступеня тяжкості (I ступеня відповідно до ВООЗ). Були зареєстровані зміни лабораторних показників II ступеня відповідно до ВООЗ для гемоглобіну (у 4% пацієнтів), лейкоцитів (у 24% пацієнтів), і тромбоцитів (у 2% пацієнтів). Помірного ступеня (абсолютна кількість нейтрофілів: 0,749-0,5x10⁹/л) і тяжка (абсолютна кількість нейтрофілів: <0,5x10⁹/л) нейтропенія спостерігалася у 24% (216/887) і 5% (41/887) пацієнтів, які отримували препарат Копегус® у дозі 1000/1200 мг у комбінації з пегінтерфероном альфа-2а протягом 48 тижнів.

Збільшення рівня сечової кислоти і непрямого білірубіну, асоційовані з гемолізом, спостерігалось у деяких пацієнтів, які отримували препарат Копегус® у комбінації з пегінтерфероном альфа-2а або інтерфероном альфа-2а. При цьому значення цих лабораторних показників повернулися до

початкового рівня протягом 4 тижнів після завершення лікування. Рідко (2/755) це асоціювалося з клінічними проявами (гостра подагра).

Лабораторні показники при ко-інфекції ВІЛ-ВГС: незважаючи на те, що явища гематологічної токсичності (нейтропенія, тромбоцитопенія, анемія) у пацієнтів з ко-інфекцією ВІЛ-ВГС зустрічаються частіше, більшість з них корегується зміною дози і використанням факторів росту, і рідко виникає потреба у передчасній відміні терапії. Зниження абсолютної кількості нейтрофілів нижче 500 клітин/мм³ спостерігалось у 13% і 11% пацієнтів, які отримували монотерапію пегінтерфероном альфа-2а і комбіновану терапію препаратом Копегус[®] і пегінтерфероном альфа-2а відповідно. Зниження тромбоцитів нижче 50 000 клітин/мм³ спостерігалось у 10% і 8% пацієнтів при монотерапії пегінтерфероном альфа-2а і комбінованій терапії відповідно. У 7% хворих, які отримували монотерапію пегінтерфероном альфа-2а, і у 14% хворих, які отримували комбіновану терапію препаратом Копегус[®] і пегінтерфероном альфа-2а, була зареєстрована анемія (гемоглобін < 100 г/л).

Термін придатності.

4 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Таблетки по 200 мг у флаконі № 42 або № 168 у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Грензахерштрассе 124, 4070 Базель, Швейцарія

Дата останнього перегляду.

07.11.2018