

# კოპეგუსი®

რიბავირინი

## 1. აღწერილობა

### 1.1 წამლის თერაპიული/ფარმაკოლოგიური ჯგუფი

პირდაპირი მოქმედების ანტივირუსული პრეპარატი.

### 1.2 გამოშვების ფორმა

პერორულად მისაღები ოვალური ფორმის შემოგარსული ტაბლეტები.

### 1.3 მიღების გზა

პერორული.

### 1.4 თვისობრივი და რაოდენობრივი შემადგენლობა

*აქტიური ინგრედიენტი:* თითოეული შემოგარსული ტაბლეტი შეიცავს 200 მგ რიბავირინს.

## 2. კლინიკური მონაცემები

### 2.1 თერაპიული ჩვენებები

კოპეგუსი ნაჩვენებია ქრონიკული C ჰეპატიტის სამკურნალოდ პეგინტერფერონ ალფა-2a-სთან ან ინტერფერონ ალფა-2a-სთან კომბინაციაში მოზრდილი პაციენტებისთვის, რომლებსაც შრატში C ჰეპატიტის ვირუსის დნმ (HCV RNA) პოზიტიური აქვთ, კომპენსირებული ციროზის მქონე პაციენტების ჩათვლით.

დამატებითი ინფორმაციის მისაღებად, გთხოვთ, გაეცნოთ პეგინტერფერონ ალფა-2a-ს ან ინტერფერონ ალფა-2a-ს ინსტრუქციას.

### 2.2 დოზირება და მიღების წესი

კოპეგუსი გამოიყენება პეგინტერფერონ ალფა-2a-სთან ან ინტერფერონ ალფა-2a-სთან კომბინაციაში. ზუსტი დოზა და მკურნალობის ხანგრძლივობა დამოკიდებულია გამოყენებული ინტერფერონის სახესხვაობაზე.

გთხოვთ, გაეცნოთ პეგინტერფერონ ალფა-2a-ს ან ინტერფერონ ალფა-2a-ს ინსტრუქციას დამატებითი ინფორმაციის მისაღებად დოზირების და მკურნალობის ხანგრძლივობის შესახებ კოპეგუსის თითოეულ ამ პრეპარატთან კომბინირებული მიღებისას.

**პეგასისტან (პეგინტერფერონი ალფა-2a-სთან) კომბინაციაში**

კოპეგუსის დღიური დოზა და მკურნალობის ხანგრძლივობა პეგასისტან კომბინაციაში დანიშნვისას ინდივიდუალურად უნდა შეირჩეს პაციენტის ვირუსის გენოტიპის და სხეულის მასის გათვალისწინებით (იხ. ცხრილი 1). კოპეგუსის დღიური დოზა ინიშნება ორად გაყოფილი დოზის სახით (დილით და საღამოს) პერორულად საკვებთან ერთად.

***ქრონიკული C ჰეპატიტი***

**ცხრილი 1 კოპეგუსის დოზირების რეკომენდაციები პეგინტერფერონ ალფა-2a-სთან კომბინირებისას ღვიძლის C ვირუსით (HCV) ინფიცირებული პაციენტებისთვის**

გენოტიპი	კოპეგუსის დღიური დოზა	მკურნალობის ხანგრძლივობა	200 მგ-იანი ტაბლეტების რაოდენობა
გენოტიპი 1, 4*	< 75 კგ = 1000 მგ	48 კვირა	5 (2 დილით; 3 საღამოს)
	≥ 75 კგ = 1200 მგ	48 კვირა	6 (3 დილით; 3 საღამოს)
გენოტიპი 2, 3	800 მგ (წონის მიუხედავად)	24 კვირა	4 (2 დილით; 2 საღამოს)

ითვლება რომ, გენოტიპ 4-ით დაინფიცირებული პაციენტები, ძირითადად, ძნელად ექვემდებარებიან მკურნალობას, ხოლო კვლევის შეზღუდული მონაცემები (N = 49) დოზირების განსაზღვრისთვის გენოტიპ 1-ის მონაცემებს შეესაბამება.

**ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსით და ღვიძლის C ვირუსით (HIV-HCV) თანაინფექცია**

კოპეგუსის რეკომენდებული დოზირება პეგინტერფერონ ალფა-2a-ს 180 მკგ-თან კომბინაციაში, არის 800 მგ რიბავირინი ყოველდღიურად 48 კვირის განმავლობაში, ვირუსის გენოტიპის მიუხედავად. კომბინირებული თერაპიის უსაფრთხოება და ეფექტურობა კოპეგუსის 800 მგ-ზე მეტი დღიური დოზირებით, ან მკურნალობის 48 კვირაზე ნაკლები ხანგრძლივობით, შესწავლილი არ არის.

***ადრეული ვირუსოლოგიური პასუხის არსებობა-არარსებობის პროგნოზულობა***

ადრეულ ვირუსოლოგიურ პასუხად ჩაითვალა მკურნალობის დაწყებიდან 12 კვირის შემდეგ ვირუსული დატვირთვის ორი ლოგარითმით შემცირება, ან HCV RNA-ის არადეტექტირებადი დონე, რომელსაც მყარი პასუხის მიღების პროგნოზული მნიშვნელობა აღმოაჩნდა (იხ. ცხრილი 2).

**ცხრილი 2 რეკომენდებული დოზირების რეჟიმით კოპეგუსით და პეგასისით კომბინირებული მკურნალობის დაწყებიდან 12კვირაში მიღებული ვირუსოლოგიური პასუხის პროგნოზული მაჩვენებელი HCV პაციენტებში**

გენოტიპი	უარყოფითი			დადებითი		
	პასუხის არარსებობა 12 კვირაში	მყარი პასუხის არარსებობა	პროგნოზული მაჩვენებელი	პასუხი 12 კვირაში	მყარი პასუხი	პროგნოზული მაჩვენებელი
გენოტიპი 1 (N = 569)	102	97	95% (97/102)	467	271	58% (271/467)
გენოტიპი 2 და 3 (N = 96)	3	3	100% (3/3)	93	81	87% (81/93)

მსგავსი უარყოფითი პროგნოზული მაჩვენებლები დაფიქსირდა HIV-HCV თანაინფექციის მქონე პაციენტებში პეგინტერფერონ ალფა-2a-თი მონოთერაპიის ან

კოპეგუსთან კომბინირებული თერაპიისას (100% [130/130] ან 98% [83/85], შესაბამისად). დადებითი პროგნოზული მაჩვენებელი, 45% (50/110) და 70% (59/84), დაფიქსირდა გენოტიპი 1 და გენოტიპი 2/3 HIV-HCV თანაინფექციის მქონე პაციენტებში, რომლებიც კომბინირებულ მკურნალობაზე იმყოფებოდნენ.

**როფერონ- A-სთან (ინტერფერონი ალფა-2a-სთან) კომბინაციაში**

დოზირება:

ინტერფერონ ალფა-2a-ს საინექციო ხსნართან კომბინირებულ თერაპიაში კოპეგუსის რეკომენდებული დოზა პაციენტის სხეულის წონაზე არის დამოკიდებული (იხ. ცხრილი 3).

მკურნალობის ხანგრძლივობა:

ინტერფერონ ალფა-2a-სთან კომბინირებული თერაპიით პაციენტების მკურნალობა მინიმუმ ექვს თვეს უნდა გაგრძელდეს. გენოტიპ 1 HCV-ით ინფიცირებული პაციენტები კომბინირებულ თერაპიას 48 კვირის განმავლობაში უნდა იტარებდნენ. სხვა გენოტიპების HCV-ით ინფიცირებული პაციენტებისთვის 48 კვირამდე თერაპიის გაგრძელების გადაწყვეტილება სხვა პროგნოზული ფაქტორების (როგორცაა მაღალი ვირუსული დატვირთვა საწყის ეტაპზე, მამრობითი სქესი, ასაკი 40 წელს ზემოთ და მონაცემები „ხიდაკებიანი“ [bridging] ფიბროზის არსებობაზე) გათვალისწინებით უნდა იქნას მიღებული.

**ცხრილი 3 კოპეგუსის დოზირების რეკომენდაციები ინტერფერონ ალფა-2a-სთან კომბინაციისას ღვიძლის C ვირუსით (HCV) ინფიცირებული პაციენტებისთვის**

პაციენტის წონა (კგ)	კოპეგუსის დღიური დოზა	მკურნალობის ხანგრძლივობა	200 მგ-იანი ტაბლეტების რაოდენობა
< 75	1000 მგ	24-დან 48 კვირამდე	5 (2 დილით; 3 საღამოს)
≥ 75	1200 მგ	24-დან 48 კვირამდე	6 (3 დილით; 3 საღამოს)

## 2.2.1. დოზირების სპეციალური ინსტრუქციები

*დოზირების მოდიფიკაცია გვერდითი რეაქციების გათვალისწინებით*

გთხოვთ გაეცნოთ პეგინტერფერონ ალფა-2a-ს ან ინტერფერონ ალფა-2a-ს შეფუთვაში არსებულ ინსტრუქციას თითოეული ამ პროდუქტის დოზის რეგულირების და მკურნალობის შეწყვეტის შესახებ შემდგომი ინფორმაციის მისაღებად.

კოპეგუსით და პეგინტერფერონ ალფა-2a-თი ან ინტერფერონ ალფა-2a-თი მკურნალობის პერიოდში მძიმე გვერდითი რეაქციების, ან ლაბორატორულ მონაცემებში პათოლოგიური ცვლილებების გამოჩენის შემთხვევაში, საჭიროა თითოეული პროდუქტის დოზირების მოდიფიცირება გვერდითი რეაქციების გაქრობამდე. თუ კოპეგუსის დოზის შერჩევის შემდეგ წამლის მიმართ აუტანლობა კვლავ რჩება, შეიძლება მკურნალობის შეწყვეტა გახდეს საჭირო.

მკურნალობის ფონზე განვითარებული ანემიის მართვისთვის შემდეგი რეკომენდაციები იქნა შემუშავებული კლინიკური კვლევების საფუძველზე (იხ. ცხრილი 4).

### **ცხრილი 4 კოპეგუსის დოზირების მოდიფიკაციის რეკომენდაციები მკურნალობის შედეგად განვითარებული ანემიის მართვისთვის**

<b>ლაბორატორული მონაცემები</b>	<b>კოპეგუსის მხოლოდ დოზის შემცირება 600 მგ-მდე/დღეში*, თუ:</b>	<b>კოპეგუსით მკურნალობის შეწყვეტა, თუ**:</b>
ჰემოგლობინი: პაციენტები კარდიოლოგიური დაავადებების გარეშე	< 10 გ/დლ	< 8.5 გ/დლ
ჰემოგლობინი: პაციენტები სტაბილური კარდიოლოგიური დაავადებით ანამნეზში	ჰემოგლობინის >2 გ/დლ-ით დაქვეითება მკურნალობის განმავლობაში ნებისმიერ 4-კვირიან პერიოდში (დოზის პერმანენტული შემცირება)	<12 გ/დლ დოზის შემცირებიდან 4 კვირის შემდეგ

\*პაციენტები, რომელთაც 600 მგ-მდე შეუმცირდათ კოპეგუსის დღიური დოზა, ერთ 200 მგ-იან ტაბლეტს ღებულობენ დილით და ორ 200 მგ-იან ტაბლეტს საღამოს.  
\*\* თუ პათოლოგიური ცვლილების უკუგანვითარება მოხდა, შეიძლება კოპეგუსის დოზის განახლება 600 მგ დღიური დოზით, შემდგომში დღიური დოზის 800 მგ-მდე გაზრდით, მკურნალი ექიმის პასუხისმგებლობით. ამასთანავე, უფრო მაღალი დოზების განახლება რეკომენდებული არ არის.

*დოზირების მოდიფიკაცია ქრონიკულ ჰემოდალიზზე მყოფი პაციენტებისთვის*

ქრონიკულ ჰემოდალიზზე მყოფ თირკმელების დაზიანების მქონე პაციენტებს კოპეგუსი უსაფრთხოდ შეიძლება დაენიშნოთ 200 მგ დღიური დოზით (იხ. სექცია 2.4, სექცია 2.5.6 და სექცია 3.2.5).

დამატებითი ინფორმაციის მისაღებად, გთხოვთ, გაეცნოთ პეგინტერფერონ ალფა-2a-ს ან ინტერფერონ ალფა-2a-ს ინსტრუქციას.

## **2.3 უკუჩვენებები**

კოპეგუსი უკუნაჩვენებია პაციენტებისთვის, რომლებსაც ზემგრძნობელობა გააჩნიათ რიბავირინის ან მედიკამენტის რომელიმე შემავსებლის მიმართ.

კოპეგუსი არ უნდა გამოიყენონ ქალებმა ორსულობის პერიოდში, ან მამაკაცებმა, რომელთა პარტნიორი ქალები არიან ორსულად.

კოპეგუსი უკუნაჩვენებია ჰემოგლობინოპათიების მქონე პაციენტებისთვის (მაგ., თალასემია, ნამგლისებრუჯრედოვანი ანემია).

პეგასისით და კოპეგუსთან კომბინირებული თერაპია უკუნაჩვენებია ღვიძლის უკმარისობის მქონე პაციენტებისთვის.

პეგასისით მკურნალობის დაწყება უკუნაჩვენებია აივ-ით და ღვიძლის C ვირუსით (HIV-HCV) დაინფიცირებული პაციენტებისთვის, რომლებსაც აქვთ ციროზი და Child-Pugh-ის კლასიფიკაციით  $\geq 6$  ბალი (გთხოვთ გაეცნოთ პეგასისის ინსტრუქციას Child-Pugh-ის მიხედვით შესაფასებლად).

დამატებითი ინფორმაციის მისაღებად, გთხოვთ, გაეცნოთ პეგინტერფერონ ალფა-2a-ს ან ინტერფერონ ალფა-2a-ს დანიშვნის ინსტრუქციას.

## **2.4 გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები**

### **2.4.1 ზოგადი**

კლინიკური კვლევების შედეგებზე დაყრდნობით რიბავირინის მონოთერაპიის სახით გამოყენება ეფექტური არ არის, ამიტომ მკურნალობა არ უნდა ჩატარდეს მხოლოდ კოპეგუსით.

კომბინირებულ თერაპიაში გამოყენებისას კოპეგუსით მკურნალობა კვალიფიციური ექიმის მეთვალყურეობის ქვეშ უნდა ტარდებოდეს, შეიძლება საშუალო და მძიმე გვერდითი მოვლენების განვითარება გამოიწვიოს, რაც დოზის შემცირებას, წამლის მიღების დროებით შეჩერებას ან შემდგომი მკურნალობის შეწყვეტას მოითხოვს.

*ტერატოგენული რისკი:* კოპეგუსით მკურნალობის დაწყებამდე ექიმმა წინასწარ უნდა გააფრთხილოს პაციენტი რიბავირინის ტერატოგენული რისკის შესახებ, ეფექტური და ხანგრძლივი კონტრაცეფციის აუცილებლობის, იმის შესაძლებლობის შესახებ, რომ კონტრაცეფციურმა მეთოდებმა შეიძლება არ გაამართლოს და იმ შედეგების შესახებ, რაც ორსულობას შეიძლება მოყვეს რიბავირინით მკურნალობის დროს (იხ. სექცია 2.5.1).

*მწვავე ალერგია:* მწვავე ალერგიული რეაქციის (მაგ., ჭინჭრის ციება, ანგიონევროზული შეშუპება, ბრონქოსპაზმი, ანაფილაქსია) განვითარების შემთხვევაში კოპეგუსით მკურნალობა მაშინვე უნდა შეწყდეს და სათანადო სამედიცინო ზომები იქნას მიღებული. გარდამავალი გამონაყარი მკურნალობის შეწყვეტისთვის აუცილებელ მიზეზს არ წარმოადგენს.

*ჰემოლიზი და გულ-სისხლძარღვთა სისტემა:* სისხლში ჰემოგლობინის კონცენტრაციის გაუარესების შემთხვევაში კოპეგუსით მკურნალობა დროებით უნდა შეჩერდეს, ან საერთოდ შეწყდეს (იხ. სექცია 2.2, ცხრილი 1). მიუხედავად იმისა, რომ რიბავირინს გულ-სისხლძარღვთა სისტემაზე უშუალო ზემოქმედება არ გააჩნია, კოპეგუსით გამოწვეულმა ანემიამ გულის ფუნქციის გაუარესება, კორონარული დაავადების გამწვავება, ან ორივე ერთად შეიძლება გამოიწვიოს. აქედან გამომდინარე, კოპეგუსი სიფრთხილით უნდა დაინიშნოს უკვე არსებული მძიმე ან არასტაბილური დაავადებების დროს. საჭიროა კარდიოლოგიური სტატუსის შემოწმება მკურნალობის დაწყებამდე და კლინიკური მეთვალყურეობა მკურნალობის განმავლობაში. გულ-სისხლძარღვთა სისტემის მდგომარეობის მხრივ რაიმე გაუარესების შემთხვევაში, რიბავირინით მკურნალობა უნდა შეწყდეს (იხ. სექცია 2.2, ცხრილი 3). იმ პაციენტებისთვის, ვისაც გულის რაიმე პათოლოგია აღენიშნება, რეკომენდებულია კარდიოგრამის გადაღება მკურნალობის დაწყებამდე და მკურნალობის განმავლობაში.

ლიტერატურაში აღწერილია პანციტოპენიის (ერიტროციტების, ნეიტროფილების და თრომბოციტების მკვეთრი შემცირება) და ძვლის ტვინის დათრგუნვის გამოვლენის შემთხვევები 3-დან 7 კვირამდე პერიოდში რიბავირინის და აზათიოპრინის ერთდროულად მიღების შემდეგ. ეს მიელოტოქსიურობა შექცევადი აღმოჩნდა HCV ანტივირუსული თერაპიის და აზათიოპრინის კომბინირებული მიღების

შეწყვეტიდან 4-6 კვირის განმავლობაში და არცერთი მათგანის ერთმანეთისგან დამოუკიდებლად განმეორებით მიღებისას აღარ გამოვლენილა (იხ. სექცია 2.4.3, ურთიერთქმედება სხვა სამკურნალო საშუალებებთან და ურთიერთქმედების სხვა ფორმები).

*ორგანოგადანერგილი პაციენტები:* პეგასისით და კოპეგუსით მკურნალობის უსაფრთხოება და ეფექტურობა დადგენილი არ არის იმ პაციენტებისთვის, რომელთაც ღვიძლი ან რომელიმე სხვა ორგანო აქვთ გადანერგილი. სხვა ალფა ინტერფერონებით მკურნალობის მსგავსად, პეგასუსით მონო, ან კოპეგუსთან კომბინირებული თერაპიისას, აღწერილია ღვიძლის და თირკმლის ტრანსპლანტანტის მოცილების შემთხვევები.

*ღვიძლის ფუნქცია:* კოპეგუსით პეგინტერფერონ ალფა-2a-სთან ან ინტერფერონ ალფა-2a-სთან კომბინირებული თერაპიის განმავლობაში ღვიძლის უკმარისობის ნიშნების გამოვლენისას, მკურნალობა უნდა შეწყდეს.

*თირკმლების დაზიანება:* კოპეგუსით მკურნალობა არ უნდა იქნას დაწყებული თირკმლების ზომიერი და მძიმე დაზიანების (კრეატინინის კლირენსი  $\leq 50$  მლ/წთ) მქონე პაციენტებში, რომლებიც არ იმყოფებიან ქრონიკულ ჰემოდიალიზზე, თუ ამის სასიცოცხლო აუცილებლობა არ არსებობს. კოპეგუსი უნდა დაინიშნოს უკიდურესი სიფრთხილით. თირკმლების ნორმალური ფუნქციის მქონე პაციენტებთან შედარებით, რომლებიც კოპეგუსის 1000/1200 მგ სტანდარტულ დღიურ დოზას ღებულობენ, რიბავირინის პლაზმური ექსპოზიცია უფრო მაღალია თირკმლების ზომიერი დაზიანების მქონე პაციენტებში კოპეგუსის 600 მგ დღიური დოზის მიღების შემდეგ და თირკმლების მძიმე დაზიანების მქონე პაციენტებში კოპეგუსის 400 მგ დღიურ დოზაზეც კი.

იმ პაციენტებს, რომლებსაც კოპეგუსის პეგასისთან კომბინირებული სტანდარტული მკურნალობის განმავლობაში თირკმლების უკმარისობა განუვითარდათ (და არ არიან ჰემოდიალიზზე), კოპეგუსით თერაპია აღარ უნდა გაუგრძელდეთ.

კოპეგუსით თერაპიის დაწყება შეიძლება თირკმლების დაავადების ბოლო სტადიის (ESRD) მქონე პაციენტებში, რომლებიც ქრონიკულ ჰემოდიალიზზე იმყოფებიან. ამ პაციენტებში, რომელთა უმრავლესობა ჰემატოპოეზურ ზრდის ფაქტორებს ღებულობდა, კოპეგუსის უსაფრთხოდ დანიშვნა შეიძლება 200 მგ დღიური დოზით. ქრონიკულ ჰემოდიალიზზე მყოფი თირკმლების დაავადების ბოლო სტადიის მქონე იმ პაციენტების რიბავირინის პლაზმური ექსპოზიცია, რომლებიც კოპეგუსის 200 მგ დღიურ დოზას ღებულობდნენ, დაახლოებით 20%-ით დაბალი იყო თირკმლების ნორმალური ფუნქციის მქონე იმ პაციენტებთან შედარებით, რომლებიც კოპეგუსის



1000/1200 მგ სტანდარტულ დღიურ დოზაზე იმყოფებოდნენ (იხ. სექცია 2.2.1 და სექცია 3.2.2).

კოპეგუსით მკურნალობის დაწყებამდე ყველა პაციენტისთვის რეკომენდებულია თირკმლების ფუნქციის შეფასება, უპირატესად პაციენტის კრეატინინის კლირენსის განსაზღვრით. ქრონიკულ ჰემოდიალიზზე მყოფი პაციენტები, რომლებიც კოპეგუსს ღებულობენ, მკაცრი კონტროლის ქვეშ უნდა იმყოფებოდნენ.

### ლაბორატორული ტესტები

სტანდარტული ჰემატოლოგიური ტესტები და სისხლის ბიოქიმიური ანალიზები (სისხლის საერთო ანალიზი და ლეიკოციტური ფორმულა, თრომბოციტების რაოდენობა, ელექტროლიტები, შრატის კრეატინინი, ღვიძლის ფუნქციური ტესტები, შარდოვანა) უნდა ჩატარდეს ყველა პაციენტს თერაპიის დაწყებამდე. კოპეგუსით თერაპიის დაწყების შემდეგ ლაბორატორული გამოკვლევები უნდა ჩატარდეს 2 და 4 კვირის შემდეგ მკურნალობის დაწყებიდან და შემდგომშიც, პერიოდულად, კლინიკური მდგომარეობის გათვალისწინებით. კოპეგუსის პეგინტერფერონ ალფა-2a-სთან ან ინტერფერონ ალფა-2a-სთან კომბინირებული მკურნალობის დასაწყებად შემდეგი საწყისი მაჩვენებლებია რეკომენდებული:

- ჰემოგლობინი  $\geq 12$  გ/დლ (ქალებში);  $\geq 13$  გ/დლ (მამაკაცებში)
- თრომბოციტები  $\geq 90,000/\text{მმ}^3$
- ნეიტროფილების რაოდენობა  $\geq 1500/\text{მმ}^3$
- აივ-ით და ღვიძლის C ვირუსით თანაინფიცირებული პაციენტებისთვის: CD4+  $\geq 200/\text{მკლ}$  ან CD4+  $\geq 100/\text{მკლ}$  –  $< 200/\text{მკლ}$  და აივ-1 რნმ  $< 5000$  რეპლიკანტი/მლ Amplicor HIV-1 Monitor Test, v. 1.5-ის გამოყენებით.

რეპროდუქციული უნარის ქალებისთვის: პაციენტი ქალები, როგორც წესი, თვეში ერთხელ უნდა იტარებდნენ ტესტს ორსულობაზე მკურნალობის პერიოდში და მკურნალობის შემდეგ ექვსი თვის განმავლობაში. პაციენტი მამაკაცების პარტნიორი ქალები, ასევე რუტინულად, თვეში ერთხელ უნდა იტარებდნენ ტესტს ორსულობაზე მკურნალობის პერიოდში და მკურნალობის შემდეგ ექვსი თვის განმავლობაში.

დამატებითი ინფორმაციის მისაღებად, გთხოვთ, გაეცნოთ პეგინტერფერონ ალფა-2a-ს ან ინტერფერონ ალფა-2a-ს დანიშვნის ინსტრუქციას.

### 2.4.2 გავლენა ტრანსპორტის მართვის და მანქანა-დანადგარებთან მუშაობის უნარზე

კოპეგუსი საერთოდ არ მოქმედებს, ან შეიძლება მხოლოდ უმნიშვნელო უარყოფითი გავლენა იქონიოს მანქანის მართვის და სხვა მანქანა-დანადგარებთან მუშაობის უნარზე; თუმცა, გარკვეული ეფექტი შეიძლება გამოამჟღავნოს მასთან კომბინაციაში გამოყენებულმა პეგინტერფერონ ალფა-2a-მ ან ინტერფერონ ალფა-2a-მ. ამიტომ, პაციენტები, რომლებსაც მკურნალობის პერიოდში დადლილობა, ძილიანობა ან გონების დაბინდვა გამოუვლინდებათ, გაფრთხილებულნი უნდა იყვნენ, რომ თავი აარიდონ საჭის მართვას და მანქანა-დანადგარებთან მუშაობას.

### **2.4.3 ურთიერთქმედება სხვა სამკურნალო საშუალებებთან და ურთიერთქმედების სხვა ფორმები**

ჩატარებულია კვლევები რიბავირინის პეგინტერფერონ ალფა-2a-სთან, ინტერფერონ ალფა-2b-სთან და ანტაციდებთან ურთიერთქმედებაზე მათი კომბინირებული გამოყენებისას. ერთნაირი აღმოჩნდა რიბავირინის კონცენტრაცია მონოთერაპიის დროს და პეგინტერფერონ ალფა-2a-სთან ან ინტერფერონ ალფა-2b-სთან კომბინირებული მიღებისას.

ხანგრძლივი ნახევარგამოყოფის პერიოდიდან გამომდინარე, ურთიერთქმედების ნებისმიერი შესაძლო გამოვლინება კოპეგუსით მკურნალობის შეწყვეტის შემდეგ ორი თვის განმავლობაში შეიძლება გაგრძელდეს (რიბავირინის 5 ნახევარგამოყოფის პერიოდი).

*in vitro* კვლევების შედეგები, რომელშიც ადამიანის და ვირთაგვას ღვიძლის მიკროსომული პრეპარატები გამოიყენებოდა, რიბავირინის ციტოქრომ P450 ენზიმით განპირობებული მეტაბოლიზმის არარსებობაზე მიუთითებს. რიბავირინი ციტოქრომ P450 ენზიმების დათრგუნვას არ იწვევს. ტოქსიკურობაზე ჩატარებული კვლევების მიხედვით, არ არსებობს მკიცებულება რიბავირინის მიერ ღვიძლის ენზიმების ინდუცირების შესახებ. აქედან გამომდინარე, P450 ენზიმებით განპირობებული ურთიერთქმედებების შესაძლებლობა მინიმალურია.

*ანტაციდები*: 600 მგ-იანი რიბავირინის ბიოშელწევადობა შემცირდა მაგნიუმის, ალუმინის და მეთიკონის შემცველი ანტაციდების თანადანიშვნისას; AUC<sub>0-t</sub> შემცირდა 14%-ით. სავარაუდოდ, ამ კვლევაში ბიოშელწევადობის შემცირება რიბავირინის ტრანზიტის შენელებით ან pH-ის შეცვლით იყო გამოწვეული.

*ნუკლეოზიდის ანალოგები*: როგორც გამოირკვა, *in vitro* რიბავირინი თრგუნავს ზიდოვუდინის და სტავუდინის ფოსფორილირებას. ამ აღმოჩენის კლინიკური

მნიშვნელობა უცნობია. ამასთანავე, ეს *in vitro* აღმოჩენები ზრდის იმის ალბათობას, რომ კოპეგუსის ზიდოვუდინთან ან სტავუდინთან ერთდროულმა გამოყენებამ პლაზმის აივ-ის ვირუსემიის გაზრდა შეიძლება გამოიწვიოს. ამიტომ, კოპეგუსით და რომელიმე ამ პრეპარატით ერთდროული მკურნალობისას პაციენტის პლაზმის აივ-ის რნმ-ის დონის მკაცრი კონტროლია რეკომენდებული. აივ-ის რნმ-ის დონის მომატების შემთხვევაში, უნდა გადაიხედოს კოპეგუსის უკუტრანსკრიპტაზის ინჰიბიტორებთან ერთდროული გამოყენების მიზანშეწონილობა.

ფარმაკოკინეტიკური 12 კვირიანი ქვეკვლევის მიხედვით, რომლის დროსაც რიბავირინის ეფექტების შესწავლა ხდებოდა ზოგიერთი ნუკლეოზიდის უკუტრანსკრიპტაზის ინჰიბიტორის (ლამივუდინი, ზიდოვუდინი ან სტავუდინი) უჯრედშიდა ფოსფორილირებაზე, 47 აივ-ით და ღვიძლის C ვირუსით თანაინფიცირებულ პაციენტში წამლების ურთიერთქმედების ფაქტი არ გამოვლენილა. ნუკლეოზიდის უკუტრანსკრიპტაზის ინჰიბიტორების (NRTIs) პარალელურ გამოყენებას რიბავირინის პლაზმურ ექსპოზიციაზე გავლენა არ მოუხდენია.

**დიდანოზინი (ddI):** რიბავირინი აძლიერებს დიდანოზინის (ddI) ანტირეტროვირუსულ მოქმედებას *in vitro* და ცხოველებში აქტიური ტრიფოსფატური ანაბოლიტების (ddATP) ფორმაციის გაზრდით. ამ დაკვირვების შედეგად გაიზარდა იმის ალბათობა, რომ რიბავირინის და დიდანოზინის ერთდროულმა დანიშვნამ დიდანიზინით გამოწვეული გვერდითი მოვლენების რისკი შეიძლება გაზარდოს (როგორცაა პერიფერიული ნეიროპათია, პანკრეატიტი და ღვიძლის სტეატოზი ლაქტოციდოზით). მართალია, ამ აღმოჩენების კლინიკური მნიშვნელობა უცნობია, მაგრამ ერთი კვლევის შედეგად, რიბავირინის და დიდანოზინის ერთდროულ გამოყენებას აივ-ით დაავადებულ პაციენტებში ვირუსემიის შემდგომი შემცირება ან გვერდითი რეაქციების მატება არ გამოუწვევია. ამ კვლევაში რიბავირინის პარალელურ გამოყენებას დიდანოზინის პლაზმურ ფარმაკოკინეტიკაზე მნიშვნელოვანი გავლენა არ მოუხდენია, თუმცა უჯრედშიდა ddATP- განსაზღვრული არ ყოფილა.

რიბავირინის და დიდანოზინის ერთდროული დანიშვნა რეკომენდებული არ არის. დიდანოზინის რიბავირინთან თანადროული მიღებისას დიდანოზინის ან მისი აქტიური მეტაბოლიტების (დიდეოქსიადენოზინის 5'-ტრიფოსფატი) ექსპოზიცია მატულობს. რიბავირინთან ერთად მიღებისას ღვიძლის ფატალური უკმარისობის, აგრეთვე, პერიფერიული ნეიროპათიის, პანკრეატიტის და სიმპტომური ჰიპერლაქტემია/ლაქტოციდოზის შემთხვევები იქნა დაფიქსირებული.

*აზათიოპრინი:* რიბავირინს, ინოზინმონოფოსფატის დეჰიდროგენაზაზე ინჰიბიტორული მოქმედების შედეგად აზათიოპრინის მეტაბოლიზმზე გავლენის მოხდენა შეუძლია, რაც სავარაუდოდ, 6-მეთილთიონოზინის მონოფოსფატის (6-MTIMP) აკუმულაციას იწვევს და რასთანაც არის დაკავშირებული მიელოტოქსიურობა აზათიოპრინით ნამკურნალევ პაციენტებში.

ცალკეულ შემთხვევებში, როდესაც მყარი საფუძველი არსებობს, რომ რიბავირინის აზათიოპრინთან ერთდროული გამოყენების სარგებელი პოტენციურ რისკს აჭარბებს, აზათიოპრინის პარალელური გამოყენების პერიოდში მკაცრი ჰემატოლოგიური კონტროლია რეკომენდებული მიელოტოქსიურობის ნიშნების გამოსავლენად. ამ შემთხვევაში აღნიშნული წამლებით მკურნალობა უნდა შეწყდეს (იხ. სექცია 2.4.1).

## **2.5 გამოყენება განსაზღვრულ პოპულაციებში**

### **2.5.1 ორსულობა**

კოპეგუსის გამოყენება არ შეიძლება ქალებისთვის ორსულობის პერიოდში და მამაკაცებისთვის, რომელთა პარტნიორი ქალები არიან ორსულად.

ცხოველებში ჩატარებულმა ექსპერიმენტულმა კვლევებმა რეპროდუქციული ტოქსიურობა გამოავლინა. მნიშვნელოვანი ტერატოგენული და/ან ემბრიოციდული პოტენციალი დაფიქსირდა ყველა სახეობის ცხოველში, რომლებშიც სათანადო კვლევები იქნა ჩატარებული, გამოვლინდა რა, ადამიანისთვის რეკომენდებულ დოზებთან შედარებით გაცილებით დაბალი დოზების გამოყენებისას. აღინიშნა თავის ქალას, სასის, თვალის, ყბის, კიდურების, ძვლების და კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის თანდაყოლილი ანომალიები. ტერატოგენული ეფექტების სიხშირე და სიმძიმე რიბავირინის დოზის მატებასთან ერთად გაიზარდა. ნაყოფების და ნამატის სიცოცხლისუნარიანობა შემცირდა.

უკიდურესი სიფრთხილის გამოჩენაა საჭირო პაციენტი ქალებისთვის, რათა თავიდან აიცილონ ორსულობა. კოპეგუსით მკურნალობა არ უნდა იქნას დაწყებული ორსულობაზე ტესტის უარყოფითი პასუხის მიღებამდე უშუალოდ მკურნალობის დაწყების წინ.

კონტრაცეფციის ნებისმიერმა მეთოდმა შეიძლება ვერ გაამართლოს. ამიტომ, უკიდურესად მნიშვნელოვანია, რომ შვილოსნობის უნარის მქონე ქალებმა და მათმა პარტნიორებმა ერთდროულად 2 ფორმის ეფექტური კონტრაცეფცია გამოიყენონ მკურნალობის პერიოდში და მკურნალობის დამთავრებიდან 6 თვის მანძილზე; ამ ხნის განმავლობაში ყოველთვიურად რუტინულად უნდა ტარდებოდეს ტესტი

ორსულობაზე. თუ ორსულობა მაინც გამოვლინდა მკურნალობის პერიოდში ან მკურნალობის შეწყვეტიდან 6 თვის განმავლობაში, პაციენტი ინფორმირებული უნდა იქნას ნაყოფზე რიბავირინის მნიშვნელოვანი ტერატოგენული რისკის შესახებ.

*მამაკაცი პაციენტები და მათი პარტნიორი ქალები:* კოპეგუსით მკურნალობაზე მყოფი მამაკაცი პაციენტების პარტნიორმა ქალებმა უკიდურესი სიფრთხილე უნდა გამოიჩინონ, რათა თავიდან აირიდონ ორსულობა. რიბავირინი უჯრედის შიგნით აკუმულირდება და ძალიან ნელა გამოიდევენება ორგანიზმიდან. ცხოველებზე ჩატარებულ კვლევებში, რიბავირინი ცვლილებებს იწვევდა სპერმაში კლინიკურთან შედარებით დაბალი დოზებით გამოყენებისას. დაუდგენელია, ავლენს თუ არა მისთვის დამახასიათებელ ტერატოგენულ ეფექტებს სპერმაში არსებული რიბავირინი კვერცხუჯრედის განაყოფიერებაზე. ამიტომ, საჭიროა მამაკაცების გაფრთხილება პრეზერვატივის გამოყენების აუცილებლობის შესახებ მათ პარტნიორებში რიბავირინის შეღწევის შესაძლებლობის მინიმუმამდე დასაყვანად. მამაკაც პაციენტებს და მათ შვილოსნობის უნარის მქონე პარტნიორებს რჩევა უნდა მიეცეთ გამოიყენონ ეფექტური კონტრაცეფციის 2 ფორმა კოპეგუსით მკურნალობის პერიოდში და მკურნალობის შეწყვეტიდან 6 თვის განმავლობაში. მკურნალობის დაწყებამდე პარტნიორ ქალების ტესტი ორსულობაზე უარყოფითი უნდა იყოს.

### **2.5.2. მეძუძური დედები**

დაუდგენელია, გადადის თუ არა კოპეგუსი ადამიანის რძეში. ბუნებრივ კვებაზე მყოფ ახალშობილებში გვერდითი რეაქციების გამოვლენის შესაძლებლობის გათვალისწინებით, საჭიროა გადაწყვეტილების მიღება: ან ძუძუთი კვება უნდა შეწყდეს, ან მკურნალობა არ უნდა იქნას დაწყებული.

### **2.5.3 პედიატრიაში გამოყენება**

რიბავირინის პეგინტერფერონ ალფა-2a-სთან ან ინტერფერონ ალფა-2a-სთან კომბინირებული თერაპიისას უსაფრთხოება და ეფექტურობა ამ პაციენტებში დადგენილი არ არის. კოპეგუსით მკურნალობა რეკომენდებული არ არის ბავშვებში და მოზარდებში 18 წლის ასაკამდე.

### **2.5.4 გერიატრიაში გამოყენება**

რამდენადაც ცნობილია, ასაკი რიბავირინის ფარმაკოკინეტიკაზე მნიშვნელოვან გავლენას არ ხდენს. ამასთანავე, ისევე როგორც უფრო ახალგაზრდა პაციენტებში, კოპეგუსით მკურნალობის დაწყებამდე თირკმლების ფუნქცია უნდა იქნას განსაზღვრული.

## 2.5.5 თირკმლების დაზიანება

თირკმლების დისფუნქციის მქონე პაციენტებში რიზავირინის ფარმაკოკინეტიკა იცვლება პლაზმური კლირენსის დაქვეითების შედეგად (იხ. სექცია 3.2). ამიტომ, კოპეგუსით მკურნალობის დაწყებამდე თირკმლების ფუნქციის განსაზღვრა არის რეკომენდებული ყველა პაციენტისთვის. უპირატესობა პაციენტის კრეატინინის კლირენსის განსაზღვრას ეძლევა. პაციენტები, თირკმლების ზომიერი ან მძიმე დაზიანებით (კრეატინინის კლირენსი  $\leq 50$  მლ/წთ), რომლებიც არ იმყოფებიან ქრონიკულ ჰემოდიალიზზე, კოპეგუსის, შესაბამისად, 600 მგ და 400 მგ დღიურ დოზებს ვერ იტანენ და რიზავირინის უფრო მაღალი პლაზმური ექსპოზიცია აღენიშნებათ თირკმლების ნორმალური ფუნქციის მქონე (კრეატინინის კლირენსი  $>80$  მლ/წთ) პაციენტებთან შედარებით, რომლებიც კოპეგუსის სტანდარტულ დოზას ღებულობენ (იხ. სექცია 2.2.1 და სექცია 3.2.2).

ქრონიკულ ჰემოდიალიზზე მყოფ თირკმლების დაავადების ბოლო სტადიის მქონე პაციენტებზე ჩატარებულ კვლევაში, სადაც პაციენტთა უმრავლესობა ჰემატოპოეზურ ზრდის ფაქტორს ღებულობდა, კოპეგუსი უსაფრთხოდ ინიშნებოდა 200 მგ დღიური დოზით. ამ კვლევაში რიზავირინის პლაზმური ექსპოზიცია ქრონიკულ ჰემოდიალიზზე მყოფ თირკმლების დაავადების ბოლო სტადიის მქონე პაციენტებში, რომლებიც კოპეგუსის 200 მგ დღიურ დოზას ღებულობდნენ, დაახლოებით 20%-ით ნაკლები იყო კოპეგუსის 1000/1200 მგ სტანდარტულ დღიურ დოზაზე მყოფ თირკმლების ნორმალური ფუნქციის მქონე პაციენტებთან შედარებით (იხ. სექცია 2.2.1 და სექცია 3.2.2).

## 2.5.6 ღვიძლის დაზიანება

რიზავირინსა და ღვიძლის ფუნქციას შორის არანაირი ფარმაკოკინეტიკური ურთიერთქმედება არ არსებობს. აქედან გამომდინარე, ღვიძლის დაზიანების მქონე პაციენტებისთვის კოპეგუსის დოზის კორექცია საჭირო არ არის. პეგინტერფერონ ალფა-2a-ს ან ინტერფერონ ალფა-2a-ს გამოყენება უკუნაჩვენებია დეკომპენსირებული ღვიძლის დაავადების მქონე პაციენტებისთვის.

## 2.6 არასასურველი ეფექტები

### 2.6.1 კლინიკური კვლევები

კომბინირებული თერაპიის დროს გვერდითი მოვლენების სახე და სიხშირე შეესაბამება ინტერფერონ ალფა-2a-ს ან პეგინტერფერონ ალფა-2a-ს ცნობილ უსაფრთხოების პროფილს და რიბავირინით გამოწვეულ არასასურველ ეფექტებს.

### ქრონიკული C ჰეპატიტი

1000/1200 მგ კოპეგუსით და 180 მკგ პეგინტერფერონ ალფა-2a-თი 48 კვირიან მკურნალობასთან შედარებით მკურნალობის ხანგრძლივობის 24 კვირამდე და კოპეგუსის დოზის 800 მგ-მდე შემცირებამ სერიოზული გვერდითი მოვლენების (11%-იდან 3%-მდე), უსაფრთხოების მიზნით წამლის ნაადრევი მოხსნის (13%-დან 5%-მდე) და კოპეგუსის დოზის მოდიფიკაციის საჭიროების (39%-დან 19%-დე) შემცირება გამოიწვია.

### ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსით (აივ) და ღვიძლის C ვირუსით (HIV-HCV) თანაინფექცია

აივ-ით და ღვიძლის C ვირუსით თანაინფიცირებულ პაციენტებში პეგინტერფერონ ალფა-2a-თი მონო, ან კოპეგუსთან კომბინირებული თერაპიისას, კლინიკურად გამოძევებული გვერდითი მოვლენები მსგავსი იყო იმ მოვლენებისა, რაც მხოლოდ ღვიძლის C ვირუსით დაინფიცირებულ პაციენტებში გვხვდება. თანაინფექციის მქონე იმ პაციენტებისთვის, რომლებშიც CD4+ უჯრედების რაოდენობა < 200/მკლ, უსაფრთხოების შეზღუდული მონაცემები (N = 51) არსებობს. NR15961 კვლევაში კლინიკური გვერდითი მოვლენების, ლაბორატორულ ანალიზებში პათოლოგიური ცვლილებების ან შიდსის აღმოჩენის გამო მკურნალობის შეწყვეტის შემთხვევები 16% იყო პეგინტერფერონ ალფა-2a-თი მონოთერაპიისას და 15% პეგინტერფერონ ალფა-2a-ს 800 მგ კოპეგუსთან კომბინაციისას 48 კვირის განმავლობაში. შესაბამისად, პაციენტების 4% ან 3%-ს დასჭირდა პეგინტერფერონ ალფა-2a-თი მონოთერაპიის, ან პეგინტერფერონ ალფა-2a/კოპეგუსის კომბინირებული თერაპიის შეწყვეტა ლაბორატორულ ანალიზებში პათოლოგიური ცვლილებების გამო. კომბინირებული თერაპიისას პეგინტერფერონ ალფა-2a-ს დოზის მოდიფიკაცია მოხდა თანაინფიცირებულ პაციენტთა 39%-ში, ხოლო კოპეგუსის დოზის მოდიფიკაცია 37%-ში. სერიოზული გვერდითი მოვლენები დაფიქსირდა 21%-ში და 17%-ში პეგინტერფერონ ალფა-2a-თი მონოთერაპიის ან კოპეგუსთან კომბინაციისას, შესაბამისად.

პეგინტერფერონ ალფა-2a-ს შემცველობით მკურნალობა დაკავშირებული იყო მკურნალობის პერიოდში CD4+ უჯრედების აბსოლუტურ შემცირებასთან, CD4+

უჯრედების პროცენტული შემცირების გარეშე. CD4+ უჯრედების რაოდენობის მაჩვენებელი საწყის დონეს კვლევის განმავლობაში დაკვირვების პერიოდში დაუბრუნდა. პეგინტერფერონ ალფა-2a-ს შემცველობით მკურნალობას ხილული უარყოფითი გავლენა აივ-ის ვირუსემიის გაკონტროლებაზე არ მოუხდენია მკურნალობის ან დაკვირვების პერიოდში.

ცხრილში 5 ნაჩვენებია ღვიძლის C ვირუსით (HCV) ინფიცირებული და აგრეთვე, აივ-ით (HIV) და ღვიძლის C ვირუსით თანაინფიცირებული (HIV-HCV) პაციენტების  $\geq 10\%$ -ში გამოვლენილი არასასურველი ეფექტები კოპეგუსით თერაპიის განსხვავებული რეჟიმების გამოყენების დროს პეგინტერფერონ ალფა-2a-სთან კომბინაციისას. იმ პაციენტებში აღწერილი გვერდითი მოვლენები, რომლებიც რიბავირინს ალფა ინტერფერონთან კომბინაციაში ღებულობდნენ, ძირითადად იგივეა, რაც კოპეგუსის პეგინტერფერონ ალფა-2a-სთან კომბინირებული თერაპიისას არის აღწერილი.

**ცხრილი 5 გვერდითი რეაქციები (შემთხვევათა  $\geq 10\%$ )**

	HCV		HIV-HCV
	კოპეგუსი 800 მგ	კოპეგუსი 1000 მგ ან 1200 მგ	კოპეგუსი 800 მგ
	+	+	+
	პეგ- ინტერფერონი ალფა-2a 180 მკგ (NV15492)	პეგ- ინტერფერონი ალფა-2a 180 მკგ (NV15801+ NV15942)	პეგ- ინტერფერონი ალფა-2a 180 მკგ (NR15961)
	24 კვირა N = 207	48 კვირა N = 887	48 კვირა N = 288
<b>ორგანოთა სისტემა</b>	%	%	%
<i>მეტაბოლიზმის და კვების მოშლა</i>			
ანორექსია	20%	27%	23%
წონაში დაკლება	2%	7%	16%
<i>ფსიქიატრიული აშლილობები</i>			
უპილობა	30%	32%	19%
გალიზიანებულობა	28%	24%	15%
დეპრესია	17%	21%	22%
კონცენტრაციის დარღვევა	8%	10%	2%



<i>ნერვული სისტემის აშლილობები</i>			
თავის ტკივილი	48%	47%	35%
თავბრუსხვევა	13%	15%	7%
<i>დარღვევები სუნთქვის ორგანოების, გულმკერდის და შუასაყარის მხრივ</i>			
ქოშინი	11%	13%	7%
ხველა	8%	13%	3%
<i>დარღვევები კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მხრივ</i>			
გულისრევა	29%	28%	24%
დიარეა	15%	14%	16%
მუცლის ტკივილი	9%	10%	7%
<i>დარღვევები კანის და კანქვეშა ქსოვილების მხრივ</i>			
ალოპეცია	25%	24%	10%
ქავილი	25%	21%	5%
დერმატიტი	15%	16%	1%
მშრალი კანი	13%	12%	4%
<i>დარღვევები ძვალ-კუნთოვანი, შემაერთებული ქსოვილის და ძვლოვანი ქსოვილის მხრივ</i>			
მიალგია	42%	38%	32%
ართრალგია	20%	22%	16%
<i>ზოგადი დარღვევები და შეყვანის ადგილის მდგომარეობა</i>			
დაღლილობა	45%	49%	40%
ცხელება	37%	39%	41%
შემცივნება	30%	25%	16%
ინექციის ადგილის რეაქციები	28%	21%	10%
ასთენია	18%	15%	26%
ტკივილი	9%	10%	6%

არასასურველი ეფექტები, რომლებიც დაფიქსირდა  $\geq 1\%$ -დან  $< 10\%$ -მდე HCV და HIV-HCV პაციენტებში პეგასისი/კოპეგუსის კომბინაციის, ან პეგასისით მონოთერაპიის დროს, არის:

*ინფექციები და ინვაზიები:* მარტივი ჰერპესი, ზედა სასუნთქი გზების ინფექცია, ბრონქიტი, პირის ღრუს კანდიდოზი

*დარღვევები სისხლის და ლიმფური სისტემის მხრივ:* ლიმფადენოპათია, ანემია, თრომბოციტოპენია

*ენდოკრინული დარღვევები:* ჰიპოთირეოზი, ჰიპერთირეოზი

*ნეიროფსიქიატრიული აშლილობები:* მეხსიერების დაქვეითება, გემოს აღქმის დარღვევა, პარესთეზია, ჰიპესთეზია, ტრემორი, სისუსტე, ემოციური აშლილობა, გუნება-განწყობის ცვალებადობა, მომატებული აგზნებადობა, აგრესიულობა, ლიბიდოს დაქვეითება, შაკიკი, ძილიანობა, ჰიპერესთეზია, კომპარები, სინკოპე, შფოთვა

*ოფთალმოლოგიური დარღვევები:* მხედველობის დაბინდვა, ქსეროფთალმია, თვალის ანთებითი ცვლილებები, თვალის ტკივილი

*დარღვევები სმენის და ყურის ლაბირინთის მხრივ:* თავბრუსხვევა, ყურის ტკივილი

*კარდიული დარღვევები:* გულის ფრიალი, პერიფერიული შეშუპება, ტაქიკარდია

*სისხლძარღვოვანი დარღვევები:* წამოხურება

*დარღვევები სუნთქვის ორგანოების, გულმკერდის და შუასაყარის მხრივ:* ყელის ტკივილი, რინიტი, ნაზოფარინგიტი, ცხვირის დანამატი ღრუების გაჭედვა, ქოშინი დამაბვისას, ცხვირიდან სისხლდენა

*დარღვევები კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მხრივ:* ღებინება, დისპეფსია, მეტეორიზმი, პირის სიმშრალე, პირის ლორწოვანის დაწყლულება, ღრძილებიდან სისხლდენა, სტომატიტი, ყლაპვის გაძნელება, გლოსიტი

*დარღვევები კანის და კანქვეშა ქსოვილის მხრივ:* ცვლილებები კანზე, გამონაყარი, ეგზემა, ფსორიაზი, ჭინჭრის ციება, ფოტომგრძნობელობითი რეაქცია, გაძლიერებული ოფლდენა, ღამის ოფლიანობა

*დარღვევები ძვალ-კუნთოვანი, შემაერთებელი ქსოვილის და ძვლოვანი ქსოვილის მხრივ:* ძვლის ტკივილები, ზურგის ტკივილი, კუნთების კრუნჩხვითი ტკივილები (კრამპები), კუნთების სისუსტე, ძვალ-კუნთოვანი ტკივილები, ართრიტი

*დარღვევები რეპროდუქციული სისტემის და სარძევე ჯირკვლების მხრივ:* იმპოტენცია

*ზოგადი დარღვევები და შეყვანის ადგილის მდგომარეობა:* გრიპისმაგვარი დაავადება, უღონობა, მოდუნება, წამოხურებები, ტკივილი გულმკერდის არეში, გაძლიერებული წყურვილის გრძნობა

სხვა გვერდითი რეაქციები, რომელიც დაფიქსირდა  $\geq 1\%$ -დან  $\leq 2\%$ -მდე პეგასუსი/კოპეგუსის კომბინაციურ მკურნალობაზე მყოფ HIV-HCV პაციენტებში, მოიცავდა: ჰიპერლაქტაციდემია/ლაქტაციდოზს, გრიპს, პნევმონიას, აფექტურ ლაბილობას, აპათიას, ყურებში შუილს, ტკივილს ხახა-ხორხის არეში, ხელიტს, შეძენილ ლიპოდისტროფიას და ქრომატურიას.

სხვა ალფა ინტერფერონებით თერაპიის მსგავსად, ნაკლებად ხშირიდან იშვიათ შემთხვევამდე დაფიქსირდა შემდეგი სერიოზული გვერდითი მოვლენები იმ პაციენტებში, რომლებიც ღებულობდნენ პეგასუს/კოპეგუსის კომბინაციას ან პეგასუსის მონოთერაპიას კლინიკური კვლევების დროს: ქვედა სასუნთქი გზების ინფექცია, კანის ინფექცია, გარეთა ყურის ანთეზა, ენდოკარდიტი, სუიციდი, წამლის დოზის გადაჭარბება, ღვიძლის დისფუნქცია, ცხიმოვანი ღვიძლი, ქოლანგიტი, ღვიძლის ავთვისებიანი ნეოპლაზმა, პეპტიური წყლული, სისხლდენა კუჭ-ნაწლავიდან, პანკრეატიტი, არითმია, წინაგულთა ფიბრილაცია, პერიკარდიტი, აუტოიმუნური მოვლენები (მაგ., იდიოპათიური თრომბოციტოპენიური პურპურა, თირეოიდიტი, ფსორიაზი, რევმატოიდული ართრიტი, წითელი მგლურა), მიოზიტი, პერიფერიული ნეიროპათია, სარკოიდოზი, ინტერსტიციული პნევმონიტი ფატალური გამოსავლით, პულმონური ემბოლიზმი, რქოვანას დაწყლულება, კომა და ცერებრული ჰემორაგია, თრომბოზული თრომბოციტოპენიური პურპურა, ფსიქოზური აშლილობები და ჰალუცინაციები.

ძალიან იშვიათად, ალფა ინტერფერონების, მათ შორის, პეგასუსის ცალკე ან რიბავირინთან კომბინაციაში გამოყენებას შეიძლება თან ახლდეს პანციტოპენია, აპლასტიური ანემიის ჩათვლით.

ლაბორატორული მაჩვენებლები: კლინიკურ კვლევებში კოპეგუსის პეგინტერფერონ ალფა-2a-სთან ან ინტერფერონ ალფა-2a-სთან კომბინირებისას პათოლოგიური ცვლილებების გამოსწორება ლაბორატორულ მაჩვენებლებში, უმეტეს შემთხვევაში, დოზის მოდიფიცირებით ხდებოდა (იხ. სექცია 2.2.1).

ჰემოლიზი რიბავირინით მკურნალობის დამახასიათებელი ტოქსიური გამოვლინებაა. ჰემოგლობინის დონის შემცირება  $< 10$  გ/დლ-მდე აღინიშნა იმ პაციენტების 15%-ში, რომლებიც 48 კვირის განმავლობაში იტარებდნენ მკურნალობას 1000/1200 მგ კოპეგუსით პეგინტერფერონ ალფა-2a-სთან კომბინაციაში და 19%-მდე

იმ პაციენტებში, რომლებიც კოპეგუსს ინტერფერონ ალფა-2a-სთან კომბინაციაში ლებულობდნენ. როდესაც 800 მგ კოპეგუსის პეგინტერფერონ ალფა-2a-სთან კომბინირება 24 კვირის განმავლობაში ხდებოდა, ჰემოგლობინის დონის <10 გ/დლ-მდე დაქვეითება აღმოაჩნდა პაციენტების 3%-ს. ნაკლებად მოსალოდნელია, რომ მხოლოდ ჰემოგლობინის შემცირების გამო მკურნალობის შეწყვეტა გახდეს საჭირო. შემთხვევათა უმრავლესობაში ჰემოგლობინის დონის დაქვეითება მკურნალობის ადრეულ ეტაპზე გამოვლინდა და რეტიკულოციტების კომპენსატორული მატების პარალელურად დასტაბილურდა.

### ლაბორატორული მონაცემები ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსით (აივ) და ღვიძლის C ვირუსით თანაინფიცირებულ პაციენტებში

მიუხედავად იმისა, რომ აივ-ით და ღვიძლის C ვირუსით თანაინფიცირებულ პაციენტებში უფრო ხშირად გამოვლინდა ჰემატოლოგიური ტოქსიურობა ნეიტროპენიის, თრომბოციტოპენიის და ანემიის სახით, უმეტეს შემთხვევაში მათი გაკონტროლება დოზის მოდიფიკაციით და ზრდის ფაქტორების გამოყენებით გახდა შესაძლებელი და მხოლოდ იშვიათ შემთხვევებში მოითხოვა მკურნალობის დროზე ადრე შეწყვეტა. ნეიტროფილების აბსოლუტური რაოდენობის (ANC) შემცირება 500 უჯრედი/მმ<sup>3</sup> -ზე მეტად დაფიქსირდა პაციენტების 13% და 11%-ში პეგინტერფერონ ალფა-2a-თი მონოთერაპიის და კომბინირებული თერაპიის შემთხვევებში, შესაბამისად. თრომბოციტების 50,000/მმ<sup>3</sup>-ზე მეტად შემცირება პაციენტების 10% და 8%-ში გამოვლინდა პეგინტერფერონ ალფა-2a-თი მონოთერაპიის და კომბინირებული თერაპიის შემთხვევებში, შესაბამისად. ანემია (ჰემოგლობინი <10 გ/დლ) აღინიშნა პაციენტების 7%-ში და 14%-ში პეგინტერფერონ ალფა-2a-თი მონოთერაპიის და კომბინირებული თერაპიის შემთხვევებში, შესაბამისად.

დამატებითი ინფორმაციის მისაღებად, გთხოვთ, გაეცნოთ პეგინტერფერონ ალფა-2a-ს ან ინტერფერონ ალფა-2a-ს დანიშვნის ინსტრუქციას.

## **2.6.2 პოსტმარკეტინგული გამოცდილება**

პოსტმარკეტინგულ პერიოდში, პეგასისის და რიბავირინის კომბინირებული თერაპიის ფონზე, ძალიან იშვიათად იქნა აღწერილი მულტიფორმული ერითემა, Stevens-Johnson-ის სინდრომი, ტოქსიური ეპიდერმული ნეკროლიზი, მწვავე ერითრობლასტოპენია და ჰომოციდური ტენდენცია.

დეჰიდრატაცია იქნა აღწერილი იშვიათად კოპეგუსის და ალფა ინტერფერონების კომბინირებული თერაპიისას.

სხვა ალფა ინტერფერონების მსგავსად, ბადურას სეროზული აშრევება იქნა აღწერილი პეგასისით და კოპეგუსით კომბინირებული თერაპიისას.

სხვა ინტერფერონების მსგავსად, ღვიძლის და თირკმლის ტრანსპლანტანტის მოცილება იქნა აღწერილი პეგასისით მონო ან კოპეგუსთან კომბინირებული თერაპიისას.

## **2.7 ჭარბი დოზირება**

კლინიკურ კვლევებში დოზის გადაჭარბების შემთხვევები არ დაფიქსირებულა. ჰიპოკალცემია და ჰიპომაგნემია აღმოაჩნდათ იმ პირებს, რომლებსაც მაქსიმალურ რეკომენდებულ დოზაზე ოთხჯერ მეტი დოზა ჰქონდათ მიღებული. ამ შემთხვევების უმრავლესობაში რიბავირინი ინტრავენურად იყო შეყვანილი. რიბავირინის ორგანიზმიდან გამოსადეგნად ჰემოდიალიზი ეფექტური არ არის.

## **3. ფარმაკოლოგიური თვისებები და ეფექტები**

### **3.1 ფარმაკოდინამიკური თვისებები**

#### **3.1.1 მოქმედების მექანიზმი**

რიბავირინი ნუკლეოზიდის სინთეზური ანალოგია, რომელიც *in vitro* ზოგიერთი ვირუსის რნმ-ის და დნმ-ის საწინააღმდეგო აქტიურობას ამჟღავნებს. უცნობია, თუ რა მექანიზმით ავლენს რიბავირინი ღვიძლის C ვირუსის საწინააღმდეგო მოქმედებას პეგინტერფერონ ალფა-2a-სთან ან ინტერფერონ ალფა-2a-სთან კომბინირებისას.

რამდენიმე კლინიკური კვლევა იქნა ჩატარებული ქრონიკული C ჰეპატიტის სამკურნალოდ პერორულად მისაღები რიბავირინით მონოთერაპიის შესახებ. ამ კვლევების შედეგების მიხედვით, რიბავირინით მონოთერაპიას გავლენა არ მოუხდენია ჰეპატიტის ვირუსის (HCV RNA) ელიმინაციაზე ან ღვიძლის ჰისტოლოგიის გაუმჯობესებაზე 6-დან 12 თვემდე მკურნალობის და შემდგომ 6 თვის განმავლობაში დაკვირვების პერიოდში.

#### **3.1.2 კლინიკური/ეფექტურობის შემსწავლელი კვლევები კოპეგუსის პეგინტერფერონ ალფა-2a-სთან კომბინირებისას**

##### **ქრონიკული C ჰეპატიტი**

##### ***კვლევის შედეგები***

კოპეგუსის და პეგინტერფერონ ალფა-2a-ს კომბინირებული გამოყენების ეფექტურობა და უსაფრთხოება დადგენილ იქნა ორ საბაზისო კვლევაში (NV15801 + NV15942), რომლებშიც სულ 2405 პაციენტი მონაწილეობდა. საკვლევ პოპულაციაში შედიოდნენ პაციენტები, რომელთაც ქრონიკული C ჰეპატიტი დადასტურებული ჰქონდათ შრატში ღვიძლის C ვირუსის რნმ-ის აღმოჩენით (დეტექტირებადი დონით), ალტ-ს მომატებული დონით და ქრონიკული C ჰეპატიტის შესაბამისი ღვიძლის ბიოფსიის მონაცემებით.

NV15801 კვლევაში (მკურნალობას იტარებდა 1121 პაციენტი) შედარებულ იქნა პეგინტერფერონ ალფა-2a-თი (180 მკგ კვირაში ერთხელ) და კოპეგუსით (1000/1200 მგ დღეში) 48 კვირიანი მკურნალობა პეგინტერფერონ ალფა-2a-თი მონოთერაპიასთან, ან ინტერფერონ ალფა-2b-ს და რიბავირინის კომბინირებულ თერაპიასთან. პეგინტერფერონ ალფა-2a-ს და კოპეგუსის კომბინაცია მნიშვნელოვნად უფრო ეფექტური აღმოჩნდა, ვიდრე ინტერფერონ ალფა-2b-ს და რიბავირინის კომბინაცია, ან პეგინტერფერონ ალფა-2a-თი მონოთერაპია (იხ. ცხრილი 6).

NV15942 კვლევაში (მკურნალობას გადიოდა 1284 ავადმყოფი) შედარებულ იქნა კოპეგუსით ორი სხვადასხვა ხანგრძლივობით (24 კვირა 48 კვირასთან) და ორი სხვადასხვა დოზირებით (800 მგ 1000/1200 მგ-თან) მკურნალობის ეფექტურობა.

გენოტიპ 1-ით დაინფიცირებულ პაციენტებში მყარი ვირუსოლოგიური პასუხი უფრო მაღალი იყო 48 კვირიანი მკურნალობის შემდეგ 24 კვირიან მკურნალობასთან შედარებით ( $p = 0.001$ ) და კოპეგუსის უფრო მაღალი დოზის გამოყენებისას ( $p = 0.005$ ). ამასთანავე, გენოტიპ 2/3-ით დაინფიცირებული პაციენტებისთვის 48 და 24 კვირიან მკურნალობას და კოპეგუსის დაბალ და მაღალ დოზებს შორის სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი განსხვავება არ ყოფილა (იხ. ცხრილი 7). ვირუსულ დატვირთვას, ან ციროზის არსებობა/არარსებობას ეფექტურობის ამ სქემაზე გავლენა არ მოუხდენია, ამიტომ, მკურნალობის რეკომენდაციები საწყისი ეტაპის ამ მახასიათებლებზე დამოკიდებული არ არის. ვირუსოლოგიურ პასუხად შეფასდა ღვიძლის C ვირუსის რნმ-ის არადეტექტირებადი დონე Cobas Amplicor™ HCV Test, version 2.0-ით განსაზღვრისას (აღმოჩენის ლიმიტი 100 რეპლიკანტი/მლ-ში, რაც შეესაბამება 50 საერთაშორისო ერთეულს/მლ-ში), ხოლო მყარი პასუხი, ერთი უარყოფითი სინჯის მიხედვით მკურნალობის დამთავრებიდან დაახლოებით 6 თვის შემდეგ.

**ცხრილი 6** ვირუსოლოგიური პასუხი საერთო პოპულაციაში (მათ შორის პაციენტები ციროზის გარეშე და ციროზით)

	კვლევა NV15942		კვლევა NV15801
	კოპეგუსი 1000/1200 მგ +		კოპეგუსი 1000/1200 მგ +
	პეგინტერფერონი ალფა-2a 180 მკგ (N = 436) 48 კვირა		პეგინტერფერონი ალფა-2a 180 მკგ (N = 453) 48 კვირა
			რიბავირინი 1000/1200 მგ + ინტერფერონი ალფა-2b 3 MIU (N = 444) 48 კვირა
პასუხი მკურნალობის ბოლოს	68%	69%	52%
საბოლოო მყარი პასუხი	63%	54%*	45%*

\*95% CI (სარწმუნოების ინტერვალი) დიფერენცირებისთვის: 3%-დან 16%-მდე, p-მაჩვენებელი (სტრატეგიცირებული Cochran- Mantel-Haenszel-ის ტესტი) = 0.003

**ცხრილი 7** მყარი ვირუსოლოგიური პასუხი გენოტიპის და ვირუსული დატვირთვის მიხედვით კოპეგუსის პეგასისთან კომბინირებული თერაპიის შემდეგ

	კვლევა NV15942		კვლევა NV15801			
	კოპეგუსი 800 მგ +	კოპეგუსი 1000/ 1200 მგ +	კოპეგუსი 800 მგ +	კოპეგუსი 1000/ 1200 მგ +	კოპეგუსი 1000/ 1200 მგ +	რიბავირინი 1000/ 1200 მგ +
	პეგინტერ- ფერონი ალფა-2a 180 მკგ 24 კვირა	პეგინტერ- ფერონი ალფა-2a 180 მკგ 24 კვირა	პეგინტერ- ფერონი ალფა-2a 180 მკგ 48 კვირა	პეგინტერ- ფერონი ალფა-2a 180 მკგ 48 კვირა	პეგინტერ- ფერონი ალფა-2a 180 მკგ 48 კვირა	ინტერ- ფერონი ალფა-2b 3 MIU 48 კვირა
<b>გენოტი- პი 1</b>	29% (29/101)	42% (49/118) †	41% (102/250)	52% (142/ 271)*†	45% (134/298)	36% (103/285)
დაბალი ვი- რუსული	41%	52%	55%	65%	53%	44%

დატვირთვა	(21/51)	(37/71)	(33/60)	(55/85)	(61/115)	(41/94)
მაღალი ვირუსული დატვირთვა	16% (8/50)	26% (12/47)	36% (69/190)	47% (87/186)	40% (73/182)	33% (62/189)
<b>გენოტიპი 2/3</b>	84% (81/96)	81% (117/144)	79% (78/99)	80% (123/153)	71% (100/140)	61% (88/145)
დაბალი ვირუსული დატვირთვა	85% (29/34)	83% (39/47)	88% (29/33)	77% (37/48)	76% (28/37)	65% (34/52)
მაღალი ვირუსული დატვირთვა	84% (52/62)	80% (78/97)	74% (49/66)	82% (86/105)	70% (72/103)	58% (54/93)
<b>გენოტიპი 4</b>	0% (0/5)	67% (8/12)	63% (5/8)	82% (9/11)	77% (10/13)	45% (5/11)

\*კოპეგუსი 1000/1200 მგ + პეგინტერფერონი ალფა-2a 180 მკგ, 48 კვირა შედარებული კოპეგუსი 800 მგ + პეგინტერფერონი ალფა-2a 180 მკგ, 48 კვირა: შანსების ფარდობა (სარწმუნოების ინტერვალი 95%) = 1.52 (1.07 to 2.17), p-მაჩვენებელი (სტრატეგიცირებული Cochran-Mantel-Haenszel-ის ტესტი) = 0.020

† კოპეგუსი 1000/1200 მგ + პეგინტერფერონი ალფა-2a 180 მკგ, 48 კვირა შედარებული კოპეგუსი 1000/1200 მგ + პეგინტერფერონი ალფა-2a 180 მკგ, 24კვირა: შანსების ფარდობა (სარწმუნოების ინტერვალი 95%) = 2.12 (1.30-დან 3.46-მდე), p-მაჩვენებელი (სტრატეგიცირებული Cochran-Mantel-Haenszel-ის ტესტი) = 0.002

### აივ-ით და ღვიძლის C ვირუსით (HIV-HCV) თანაინფექცია

NR15961 რანდომიზებულ კვლევაში HIV-HCV თანაინფიცირების მქონე 860 პაციენტს უტარდებოდა მკურნალობა პეგინტერფერონ ალფა-2a-თი 180 მკგ/კვირაში და პლაცებოთი, პეგინტერფერონ ალფა-2a-თი 180 მკგ/კვირაში და რიბავირინით 800 მგ/დღეში, ან ინტერფერონ ალფა-2a-თი 3 MIU სამჯერ კვირაში და რიბავირინით 800 მგ/დღეში, 48 კვირის განმავლობაში მკურნალობის შემდგომი 24 კვირიანი მკურნალობისგან თავისუფალი დაკვირვების პერიოდით. მყარი ვირუსოლოგიური პასუხები ყველა პაციენტისთვის მკურნალობის სამივე ჯგუფის და გენოტიპების მიხედვით შეჯამებულია ცხრილში 8.

**ცხრილი 8** მყარი ვირუსოლოგიური პასუხები აივ-ით და ღვიძლის C ვირუსით (HIV-HCV) თანაინფიცირებულ პაციენტებში



	პეგასისი 180 მკგ + პლაცებო	პეგასისი 180 მკგ + კოპეგუსი 800 მგ	ინტერფერონ ალფა-2a 3 MIU + კოპეგუსი 800 მგ
	48 კვირა	48 კვირა	48 კვირა
<b>ყველა პაციენტი</b>	20% (58/286)*	40% (116/289)*	12% (33/285)*
<b>გენოტიპი 1</b>	14% (24/175)	29% (51/176)	7% (12/171)
<b>გენოტიპი 2/3</b>	36% (32/90)	62% (59/95)	20% (18/89)

\*პეგასისი 180 მკგ + კოპეგუსი 800 მგ შედარებული ინტერფერონ ალფა-2a 3 MIU + კოპეგუსი 800 მგ; შანსების ფარდობა (სარწმუნოების ინტერვალი 95%) = 5.40 (3.42 to 8.54), p-მაჩვენებელი (სტრატეგიცირებული Cochran-Mantel-Haenszel-ის ტესტი)  $\leq 0.0001$

\*პეგასისი 180 მკგ + კოპეგუსი 800 მგ შედარებული პეგასისი 180 მკგ-თან: შანსების ფარდობა (სარწმუნოების ინტერვალი 95%) = 2.89 (1.93 to 4.32), p-მაჩვენებელი (სტრატეგიცირებული Cochran-Mantel-Haenszel-ის ტესტი)  $\leq 0.0001$

### რიბავირინი ინტერფერონ ალფა-2a-სთან კომბინაციაში

ინტერფერონ ალფა-2a-ს თერაპიული ეფექტურობა ცალკე და პერორულად მისაღებ რიბავირინთან კომბინაციაში შედარებულ იქნა კლინიკურ კვლევებში ადრე არანამკურნალევ და რეციდივის მქონე პაციენტებში, რომელთაც ვირუსოლოგიურად, ჰისტოლოგიურად და ბიოქიმიურად ჰქონდათ დადასტურებული ქრონიკული C ჰეპატიტი. მყარი ბიოქიმიური და ვირუსოლოგიური პასუხი, ისევე როგორც ჰისტოლოგიური გაუმჯობესება, მკურნალობის დამთავრებიდან ექვსი თვის შემდეგ იქნა შეფასებული.

მყარი ვირუსოლოგიური და ბიოქიმიური პასუხების სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი 10-ჯერადი მატება (4%-დან 43%-მდე;  $p < 0.01$ ) აღინიშნა რემისიაში მყოფ პაციენტებში (M23136; N = 99). კომბინირებული თერაპიის შესაბამისი პროფილი აისახა, აგრეთვე, პასუხების სიხშირეში ღვიძლის C ვირუსის გენოტიპის და საწყისი ვირუსული დატვირთვის მიხედვით. კომბინირებული და ინტერფერონით მონოთერაპიის ჯგუფებში, შესაბამისად, მყარი პასუხი სიხშირე გენოტიპ 1 ღვიძლის C ვირუსით ინფიცირებულ პაციენტებში 28% აღმოჩნდა 0%-თან შეფარდებით, ხოლო გენოტიპ არა-1 პაციენტებში 58% იყო 8%-თან შეფარდებით. ამასთან ერთად, კომბინირებული თერაპიის უპირატესობა გამოავლინა ჰისტოლოგიურმა გაუმჯობესებამ. დამხმარე კეთილსაიმედო შედეგები

(მონოთერაპია შედარებით კომბინაციურთან; 6% შედარებით 48%-თან,  $p < 0.04$ ) იქნა აღწერილი გამოქვეყნებულ მცირე კვლევაში წარსულში არანამკურნალევ პაციენტებში ( $N = 40$ ) ინტერფერონ ალფა-2 a-ს (3 MIU 3-ჯერ კვირაში) გამოყენებისას რიბავირინთან ერთად.

## 3.2 ფარმაკოკინეტიკური თვისებები

### 3.2.1 შეწოვა

რიბავირინი სწრაფად შეიწოვება კოპეგუსის ერთჯერადი დოზის (საშუალო  $T_{max} = 1-2$  საათს) შემდეგ. რიბავირინის ნახევარგამოყოფის პერიოდის ტერმინალური ფაზა კოპეგუსის ერთჯერადი დოზის შემდეგ, საშუალოდ, 140-დან 160 სთ-მდე მერყეობს. ლიტერატურაში არსებული მონაცემებით რიბავირინი ექსტენსიურად შეიწოვება, რადიოაქტიური იზოტოპით დანიშნული დოზის დაახლოებით 10% გამოიყოფა ფეკალური მასებით. თუმცა, აბსოლუტური ბიოშელწევადობა დაახლოებით 45-65%-ია, რაც პრესისტემური მეტაბოლიზმის შედეგი უნდა იყოს. რიბავირინის 200-1200 მგ ერთჯერადი დოზის მიღების შემდეგ სწორხაზოვანი დამოკიდებულება არსებობს დოზასა და  $AUC_{0-t}$ -ს შორის. ცნობილია, რომ პერორულად მიღებული რიბავირინის საშუალო წარმოსახვითი კლირენსი 600 მგ კოპეგუსის ერთჯერადი დოზის შემდეგ 22-დან 29 ლიტრამდე/საათში მერყეობს. კოპეგუსის მიღების შემდეგ განაწილების მოცულობა დაახლოებით 4500 ლიტრია. რიბავირინი პლაზმის ცილებს არ უკავშირდება.

#### *საკვების გავლენა*

ცხიმის მაღალი შემცველობის საკვებთან ერთად მიღების შემდეგ 600 მგ კოპეგუსის ერთჯერადი პერორული დოზის ბიოშელწევადობამ მოიმატა. რიბავირინის ექსპოზიციის პარამეტრები  $AUC_{(0-192h)}$  and  $C_{max}$ , შესაბამისად, 42% და 66%-ით გაიზარდა, კოპეგუსის მიღებისას ცხიმის მაღალი შემცველობის საუზმესთან ერთად, უზმოდ მიღებასთან შედარებით. ამ ერთჯერადი დოზირების კვლევის შედეგების კლინიკური მნიშვნელობა უცნობია. მრავალჯერადი დოზირების შემდეგ, საკვებთან ერთად მიღებული რიბავირინის ექსპოზიცია შედარებული იყო იმ პაციენტებს შორის, რომლებიც პეგინტერფერონ ალფა-2a-ს და კოპეგუსს ღებულობდნენ, ერთის მხრივ და რომლებიც ინტერფერონ ალფა-2b-ს და რიბავირინს ღებულობდნენ, მეორეს მხრივ. რიბავირინის ოპტიმალური პლაზმური კონცენტრაციის მისაღწევად, რეკომენდებულია რიბავირინის საკვებთან ერთად მიღება.

### 3.2.2 განაწილება

როგორც აღმოჩნდა, რიბავირინი მაღალ ინტერ- და ინტრა- სუბიექტურ ფარმაკოკინეტიკურ ვარიაბილობას ამჟღავნებს. კოპეგუსის ერთჯერადი პერორული დოზის შემდეგ (ინტრა-სუბიექტური ვარიაბელობა  $\leq 25\%$ -ია როგორც AUC, ისე C<sub>max</sub>-ისთვის), რაც ექსტენსიურ პრესისტემურ მეტაბოლიზმთან და სისხლის კომპარტმენტის შიგნით და გარეთ მის გადაადგილებასთან უნდა იყოს დაკავშირებული.

პლაზმიდან სხვა კომპარტმენტებში რიბავირინის გადასვლა ერთროციტებზე იქნა ყველაზე ფართოდ შესწავლილი და დადგინდა, რომ ის ძირითადად ნუკლეოზიდის es-ტიპის ეკვილიბრაციული გადამტანით ხდება. ამ ტიპის გადამტანი პრაქტიკულად ყველა სახის უჯრედზეა და ამით უნდა იყოს განპირობებული რიბავირინის განაწილების მაღალი მოცულობა. მთლიან სისხლში და პლაზმაში რიბავირინის კონცენტრაციების ურთიერთშეფარდება დაახლოებით 60:1 შეადგენს; რიბავირინის ქარბი რაოდენობა მთლიან სისხლში ერთროციტებში იზოლირებული რიბავირინის ნუკლეოტიდების სახით არსებობს.

### 3.2.3 მეტაბოლიზმი

რიბავირინს მეტაბოლიზმის ორი გზა გააჩნია: 1) შექცევადი ფოსფორილირების გზა და 2) დეგრადაციული გზა, რომელიც მოიცავს დერიბოზილაციას და ამიდურ ჰიდროლიზს ტრიაზოლის კარბოქსიმჟავას მეტაბოლიტის მისაღებად. რიბავირინი და ორივე მისი მეტაბოლიტი, ტრიაზოლის კარბოქსიამიდი და ტრიაზოლის კარბოქსიმჟავა, თირკმელებით გამოიყოფა.

ლიტერატურაში არსებული მონაცემებით, მრავალჯერდი დოზირების შემდეგ რიბავირინი ექსტენსიურად აკუმულირდება პლაზმაში, მრავალჯერადი დოზირების შემდეგ ექვსჯერ მეტი AUC<sub>12h</sub>-ით ერთჯერადი დოზის AUC<sub>12h</sub>-თან შედარებით. პერორულად დღეში ორჯერ 600 მგ დოზირების შემდეგ უცვლელი მდგომარეობა მიიღწევა დაახლოებით 4 კვირაში, უცვლელი მდგომარეობის დაახლოებით 2200 ნგ/მლ საშუალო პლაზმური კონცენტრაციით.

### 3.2.4 გამოყოფა

წამლის მიღების შეწყვეტისას ნახევარგამოყოფის პერიოდი დაახლოებით 300 სთ შეადგენდა, რაც სავარაუდოდ, პლაზმის გარდა სხვა კომპარტმენტებიდან ნელ გამოყოფას ასახავს.

### 3.2.5 ფარმაკოკინეტიკა განსაზღვრულ პოპულაციებში

*პაციენტები თირკმლების დაზიანებით:* რიბავირინის პლაზმური კლირენსი მცირდება იმ პაციენტებში, რომელთა კრეატინინის კლირენსი  $\leq 50$  მლ/წთ, მათ შორის, ქრონიკულ ჰემოდიალიზზე მყოფ თირკმლების დაავადების ბოლო სტადიის მქონე პაციენტებში და თირკმლების ნორმალური ფუნქციის მქონე პაციენტებში აღწერილი მაჩვენებლის დაახლოებით 30%-ს შეადგენს. თირკმლების ზომიერი და მძიმე დაზიანების მქონე პაციენტები (კრეატინინის კლირენსით  $\leq 50$  მლ/წთ), რომლებიც ქრონიკულ ჰემოდიალიზზე არ იმყოფებიან, შესაბამისად, 600 მგ და 400 მგ კოპეგუსის დღიურ დოზას ვერ იტანენ. კოპეგუსის შემცირებული დოზირების მიუხედავად, რიბავირინის პლაზმური ექსპოზიცია (AUC) ამ პაციენტებში უფრო მაღალი აღმოჩნდა თირკმლების ნორმალური ფუნქციის (კრეატინინის კლირენსით  $>80$  მლ/წთ) მქონე პაციენტებთან შედარებით, რომლებიც კოპეგუსის სტანდარტულ დოზას ღებულობენ. ქრონიკულ ჰემოდიალიზზე მყოფი თირკმლების დაავადების ბოლო სტადიის მქონე პაციენტები 200 მგ კოპეგუსის დღიურ დოზას კარგად იტანენ და ავლენენ რიბავირინის საშუალო ექსპოზიციას (AUC), რომელიც თირკმლების ნორმალური ფუნქციის მქონე პაციენტებში აღმოჩენილი ამავე მაჩვენებლის დაახლოებით 80%-ს შეადგენს (იხ. სექცია 2.2.1). ჰემოდიალიზის მეშვეობით პლაზმაში არსებული რიბავირინი, დახლოებით 50%-იანი ექსკრეციის კოეფიციენტით გამოიდევენება.

*პაციენტები ღვიძლის დისფუნქციით:* რიბავირინის ერთჯერადი დოზის ფარმაკოკინეტიკა ღვიძლის მსუბუქი, ზომიერი და მძიმე დისფუნქციის მქონე პაციენტებში იგივეა, რაც ნორმალური ფუნქციის მქონე საკონტროლო პაციენტებში.

*ხანდაზმული პაციენტები ( $\geq 65$  წლის ასაკის):* განსაკუთრებული ფარმაკოკინეტიკური კვლევები ხანდაზმული პირებისთვის არ ჩატარებულა. ამასთანავე, მოსახლეობაში ჩატარებული, გამოქვეყნებული ფარმაკოკინეტიკური კვლევის მიხედვით, ასაკი რიბავირინის კინეტიკისთვის მნიშვნელოვან ფაქტორს არ წარმოადგენს; გადამწყვეტი ფაქტორი არის თირკმლების ფუნქცია.

*18 წლამდე ასაკის პაციენტები:* სპეციფიური ფარმაკოკინეტიკური კვლევები 18 წლამდე ასაკის პაციენტებში სრულყოფილად შეფასებული არ არის. კოპეგუსი პეგინტერფერონ ალფა-2a-სთან, ან ინტერფერონ ალფა-2a-სთან კომბინაციაში, ქრონიკული C ჰეპატიტის სამკურნალოდ მხოლოდ 18 წლის და უფროსი ასაკის პაციენტებისთვის არის ნაჩვენები.

*რასა:* 42 პაციენტზე ჩატარებული ფარმაკოკინეტიკური კვლევის შედეგად, რიბავირინის ფარმაკოკინეტიკაში კლინიკურად მნიშვნელოვანი განსხვავება

შავკანიანებს (N = 15), ლათინოამერიკელებსა (N =13) და ევროპეიდული რასის წარმომადგენლებს (N = 15) შორის არ გამოვლენილა.

### 3.3 პრეკლინიკური უსაფრთხოება

#### 3.3.1 კანცეროგენობა

კანცეროგენობაზე თავგებში ჩატარებულმა კვლევამ p53 (+/-) და კანცეროგენობაზე ვირთავებში ჩატარებულმა 2 წლიანმა კვლევამ, მაქსიმალურად ასატანი დოზირებით, 100 მგ/კგ /დღეში და 60 მგ/კგ/დღეში, შესაბამისად, რიბავირინის ონკოგენური პოტენციალი არ გამოავლინა. ეს დოზები, სხეულის ზედაპირის ფართის მიხედვით, რიბავირინის ადამიანისთვის რეკომენდებული მაქსიმალური სადღეღამისო დოზის დაახლოებით 0.5 და 0.6-ს შეადგენს.

#### 3.3.2 რეპროდუქციული ფუნქციის დაქვეითება

მრავალჯერადი დოზირების კვლევებში, რომლებიც თავგებში იყო ჩატარებული სათესლე ჯირკვლებზე და სპერმაზე რიბავირინით გამოწვეული ეფექტების შესასწავლად, სპერმის პათოლოგიური ცვლილებები აღმოჩნდა ამ ცხოველებისთვის თერაპიულ დოზებზე გაცილებით დაბალი დოზების გამოყენებისას. მკურნალობის შეწყვეტის შემდეგ, რიბავირინით გამოწვეული ტესტიკულური ტოქსიურობის შედეგები პრაქტიკულად სულ გამოსწორდა ერთი ან ორი სპერმატოგენული ციკლის პერიოდში.

#### 3.3.3 სხვა დანარჩენი

ცხოველებზე ჩატარებული გამოკვლევების მიხედვით, რიბავირინის ტოქსიურობის ძირითადი სამიზნე ერთროციტებია. ანემია მკურნალობის დაწყებიდან მალე ვლინდება, მაგრამ სწრაფად გარდამავალია მკურნალობის შეწყვეტის შემდეგ.

გენოტოქსიურობაზე ჩატარებულმა კვლევებმა აჩვენა, რომ რიბავირინი გარკვეულ გენოტოქსიურ აქტიურობას ამჟღავნებს. რიბავირინმა აქტიურობა გამოავლინა *in vitro* უჯრედების ტრანსფორმაციის ტესტში. გენოტოქსიური აქტიურობა გამოვლინდა მიკრობირთვული ტესტით *in vivo* თავგებში. დომინანტური ლეტალიების ანალიზი ვირთავებში უარყოფითი იყო, რაც იმაზე მიუთითებს, რომ ვირთავებში მუტაციების განვითარების შემთხვევაში, ისინი მამრობითი სასქესო უჯრედით არ გადაეცემოდა. ადამიანებში პოტენციური კანცეროგენული რისკის გამორიცხვა არ შეიძლება.

რიბავირინის და პეგინტერფერონ ალფა-2a-ს კომბინირებულ მიღებას მაიმუნებში რაიმე გაუთვალისწინებელი ტოქსიურობა არ გამოუწვევია. მკურნალობასთან დაკავშირებული ყველაზე მნიშვნელოვანი ცვლილება მსუბუქი ან ზომიერი ხარისხის შექცევადი ანემია იყო, რომელიც უფრო მძიმედ იყო გამოხატული, ვიდრე თითოეული ამ ნივთიერების ცალ-ცალკე მოქმედებისას.

## **4. ფარმაცევტული მახასიათებლები**

### **4.1 შემავსებლების ჩამონათვალი**

*ტაბლეტის შემავსებლები*

**ტაბლეტის გული:**

პეპტიზირებული სახამებელი

სახამებლის ნატრიუმის გლიკოლატი

მიკროკრისტალური ცელულოზა

სიმინდის სახამებელი

მაგნიუმის სტეარატი

**ტაბლეტის გარსი:**

ჰიპრომელოზა

ტალკი

ტიტანიუმის დიოქსიდი (E171)

ყვითელი რკინის ოქსიდი (E172)

წითელი რკინის ოქსიდი (E172)

წყალში ემულსირებული ეთილცელულოზა

ტრიაცეტინი

### **4.2 სტაბილურობა**

არ შეიძლება ამ მედიკამენტის გამოყენება შეფუთვაზე მითითებული ვადის გასვლის (EXP) შემდეგ.

არ შეინახოთ 30 °C-ზე მაღალ ტემპერატურაზე.

### 4.3 შენახვა

კოპოგუსის მიწოდება ხდება მაღალი სიმკვრივის პოლიეთილენის (HDPE) ბოთლში, რომელიც დაცობილია ბავშვების მიერ გასახსნელად ხელმიუწვდომელი პოლიპროპილენის ხრახნიანი სახურავით.

### 4.4 სპეციალური ინსტრუქციები გამოყენების, მოხმარების და განადგურების შესახებ

*გამოყენებელი/ვადაგასული მედიკამენტის განადგურება*

სამედიცინო პრეპარატების გარემოში მოხვედრა მინიმუმამდე უნდა იქნას შემცირებული. მედიკამენტები არ უნდა გადაიყაროს გამდინარე წყლებში და საყოფაცხოვრებო ნარჩენებთან ერთად. გამოიყენეთ საყოველთაოდ მიღებული „შესაგროვებელი სისტემები“, თუ ეს შესაძლებელია თქვენს რეგიონში.

## 5. შეფუთვა

შემოგარსული ტაბლეტები

42, 168

მედიკამენტი: შეინახეთ ბავშვებისთვის ხელმიუწვდომელ ადგილზე
---

სექტემბერი, 2009 წ.

**F. Hoffmann-La Roche Ltd,**

**ბაზელი, შვეიცარია**

დამზადებულია

**Patheon Inc.-ის მიერ მისისაუგაში, კანადა**