

1. IME ZDRAVILA

Copegus 200 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg ribavirina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Filmsko obložene tablete so svetlo rožnate barve, ravne ovalne oblike ter označene z oznako RIB 200 na eni strani in ROCHE na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Copegus je indicirano za zdravljenje kroničnega hepatitisa C v kombinaciji z drugimi zdravili.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora vpeljati in spremljati zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem kroničnega hepatitisa C.

Glejte tudi povzetek glavnih značilnosti (SmPC) zdravil, ki se uporabljajo v kombinaciji z zdravilom Copegus za zdravljenje hepatitisa C.

Način uporabe

Filmsko obložene tablete Copegus dajemo peroralno v dveh razdeljenih odmerkih s hrano (zjutraj in zvečer). Ker spada ribavirin med potencialne teratogene, tablet ne smemo lomiti ali drobiti.

Odmerjanje

Odmerek zdravila za dajanje

Odmerek zdravila Copegus je odvisen od bolnikove telesne mase, *virusnega genotipa in zdravila, ki se uporablja v kombinaciji* (glejte Preglednico 1). Tablete zdravila Copegus se dajejo peroralno vsak dan v dveh razdeljenih odmerkih (zjutraj in zvečer) s hrano.

Preglednica 1 Priporočeno odmerjanje zdravila Copegus glede na zdravilo, ki se uporablja v kombinaciji		
Zdravilo, ki se uporablja v kombinaciji	Dnevni odmerek zdravila Copegus	Število 200-mg tablet
direktno delujoča protivirusna zdravila	< 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	5 x 200 mg (2 zjutraj, 3 zvečer) 6 x 200 mg (3 zjutraj, 3 zvečer)
peginterferon alfa-2a v kombinaciji z direktno delujočimi protivirusnimi zdravili	< 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	5 x 200 mg (2 zjutraj, 3 zvečer) 6 x 200 mg (3 zjutraj, 3 zvečer)
peginterferon alfa-2a brez direktno delujočih protivirusnih zdravil	Še nezdravljeni bolniki, genotip 2/3 Bolniki s sočasno okužbo s HIV, genotip 2/3/4 800 mg	4 x 200 mg (2 zjutraj, 2 zvečer)
	Genotip 1/4 Že zdravljeni bolniki, genotip 2/3 Bolniki s sočasno okužbo s HIV, genotip 1 < 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	5 x 200 mg (2 zjutraj, 3 zvečer) 6 x 200 mg (3 zjutraj, 3 zvečer)
interferon alfa-2a brez direktno delujočih protivirusnih zdravil	< 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	5 x 200 mg (2 zjutraj, 3 zvečer) 6 x 200 mg (3 zjutraj, 3 zvečer)
peginterferon alfa-2b z ali brez direktno delujočih protivirusnih zdravil	< 65 kg = 800 mg	4 x 200 mg (2 zjutraj, 2 zvečer)
	65-80 kg = 1000 mg	5 x 200 mg (2 zjutraj, 3 zvečer)
	81-105 kg = 1200 mg	6 x 200 mg (3 zjutraj, 3 zvečer)
	> 105 kg = 1400 mg	7 x 200 mg (3 zjutraj, 4 zvečer)

Trajanje zdravljenja

Trajanje zdravljenja je odvisno od zdravil, ki se uporabljajo v kombinaciji z zdravilom Copegus in je lahko odvisno od več bolnikovih lastnosti ali lastnosti virusa, vključno z genotipom, statusom sočasnih okužb, zgodovino predhodnih zdravljenj in odziva na zdravljenje.

Glejte SmPC zdravila, ki se uporablja v kombinaciji z zdravilom Copegus.

Prilagoditev odmerka zaradi neželenih učinkov

Prilagoditev odmerka zdravila Copegus je odvisna od zdravila, s katerim se uporablja v kombinaciji. Če ima bolnik hude neželene učinke, ki bi bil lahko povezan z ribavirinom, je treba odmerek ribavirina spremeniti ali zdravljenje prekiniti, če je to primerno, dokler neželeni učinek ne izzveni ali se zmanjša njegova resnost. Preglednica 2 podaja smernice za prilagajanje odmerka in prekinitve zdravljenja, ki temeljijo na koncentraciji hemoglobina in stanju srčnega obolenja bolnika.

Preglednica 2 Navodila za prilagajanje odmerkov za uravnavanje anemije, ki se pojavi med zdravljenjem		
<u>Laboratorijske vrednosti</u>	Zmanjšajte odmerek zdravila Copegus na [1] [2], če:	Prekinite zdravljenje z zdravilom Copegus
Hemoglobin: bolniki brez srčnega obolenja	< 100 g/l	< 85 g/l
Hemoglobin: bolniki s stabilnim srčnim obolenjem	zmanjšanje hemoglobina za ≥ 20 g/l v 4 tednih zdravljenja (trajno zmanjšanje odmerka)	< 120 g/l kljub 4-tedenskemu zmanjšanemu odmerku

[1] Pri bolnikih, ki so prejeli odmerek 1000 mg (< 75 kg) ali 1200 mg (> 75 kg), je treba odmerek zdravila Copegus zmanjšati na 600 mg/dan (ena 200-mg tableta zjutraj in dve 200-mg tableti zvečer). Če se nepravilnosti popravijo, se lahko zdravilo Copegus začne dajati ponovno v odmerku 600 mg na dan, ta pa se lahko nadalje poveča na 800 mg na dan po presoji lečečega zdravnika. Vendar pa vrnitev na višje odmerke ni priporočljiva.

[2] Pri bolnikih, ki so prejeli odmerek 800 mg (< 65 kg), 1000 mg (65–80 kg), 1200 mg (81–105 kg) ali 1400 mg (> 105 kg), se odmerek najprej zmanjša za 200 mg na dan (razen pri bolnikih, ki so prejeli 1400 mg, pri katerih se odmerek najprej zmanjša za 400 mg na dan). Če je treba, se drugič odmerek zdravila Copegus zmanjša za dodatnih 200 mg na dan. Bolniki, pri katerih je odmerek zdravila Copegus zmanjšan na 600 mg na dan, prejemajo po eno 200-mg tableto zjutraj in dve 200-mg tableti zvečer.

Glejte SmPC za peginterferon alfa ali interferon alfa za spremembo odmerka in/ali prekinitev zdravljenja v primeru resnih neželenih učinkov, ki bi lahko bili povezani s tema zdraviloma.

Posebne skupine

Uporaba pri okvari ledvic: Priporočeni režimi odmerjanja ribavirina (prilagojeni glede na telesno maso z mejo pri 75 kg) pri bolnikih z okvaro ledvic povzročijo zelo velik porast koncentracij ribavirina v plazmi. Celotni dnevni odmerek zdravila Copegus je treba zmanjšati pri bolnikih z očistkom kreatinina 50 ml/min ali manj, kot je prikazano v preglednici 3 (*glejte tudi poglavje 5.2*).

Preglednica 3 Prilagajanje odmerkov pri okvari ledvic	
Očistek kreatinina	Odmerek zdravila Copegus (dnevni)
30 do 50 ml/min	Izmenični odmerki 200 mg in 400 mg vsak drugi dan
Manj kot 30 ml/min	200 mg na dan
Hemodializa	200 mg na dan

Zdravljenje moramo začeti (ali nadaljevati, če se okvara ledvic pojavi med zdravljenjem) izredno previdno, med celotnim zdravljenjem pa moramo koncentracije hemoglobina skrbno spremljati in ukrepati, če je treba (glejte poglavje 4.4).

Če se pojavijo hudi neželeni učinki ali nenormalni laboratorijski izvidi, je potrebno zdravljenje z zdravilom Copegus prekiniti, če je to primerno, dokler neželeni učinki ne izzvenijo ali se zmanjša njihova resnost. Če se intoleranca nadaljuje tudi po ponovnem začetku zdravljenja z zdravilom Copegus, je treba zdravljenje z zdravilom Copegus prekiniti. Podatkov o pediatričnih bolnikih z okvaro ledvic ni na voljo.

Uporaba pri okvari jeter: Jetrno delovanje ne vpliva na farmakokinetiko ribavirina (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih z okvaro jeter zato prilagajanje odmerka zdravila Copegus ni potrebno.

Uporaba pri bolnikih, starejših od 65 let: Na farmakokinetiko ribavirina starost bolnika ne vpliva signifikantno. Vendar pa moramo enako kakor pri mlajših bolnikih pred začetkom zdravljenja z zdravilom Copegus preveriti ledvično delovanje.

Uporaba pri bolnikih, mlajših od 18 let: Zaradi nezadostnih podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba zdravila Copegus v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje hepatitisa C pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ni priporočljiva. Za otroke in mladostnike (stare 6 do 18 let) so na voljo le omejeni podatki o varnosti in učinkovitosti v kombinaciji s peginterferonom alfa-2a. Pri

otročih je potrebno oceniti koristi/tveganja v zvezi z uporabo zdravila Copegus za vsak primer posebej (glejte poglavje 4.4).

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Copegus je kontraindicirano pri:

- ljudeh, ki so preobčutljivi na ribavirin ali katero koli drugo pomožno snov zdravila, navedeno v poglavju 6.1;
- nosečnicah (glejte poglavje 4.4). Zdravljenja z zdravilom Copegus ne smemo začeti brez negativnega izvida testa za nosečnost tik pred začetkom zdravljenja;
- doječih ženskah (glejte poglavje 4.6);
- bolnikov s težkim srčnim obolenjem, vključno z nestabilnim ali nekontroliranim srčnim obolenjem v predhodnih 6 mesecih;
- bolnikov s hemoglobinopatijo (na primer talasemija, srpastocelična anemija);

Za kontraindikacije, povezane z zdravili, ki se uporabljajo v kombinaciji z zdravilom Copegus, preberite tudi SmPC teh zdravil.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravila Copegus se ne sme uporabljati v monoterapiji.

Zdravljenje s kombinacijo ribavirina in (peg)interferona alfa

Več hudih neželenih učinkov je povezanih z zdravljenjem s kombinacijo ribavirina in (peg)interferona alfa. Ti vključujejo:

- hude psihiatrične učinke in učinke na centralni živčni sistem (kot so depresija, samomorilne misli, poskus samomora in agresivno vedenje, itd.),
- hude očesne bolezni,
- zobne in periodontalne bolezni,
- zastoj rasti pri otrocih in mladostnikih, ki je lahko nepovraten pri nekaterih bolnikih.

Za nadaljnje informacije o priporočilih za spremljanje in zdravljenje teh neželenih učinkov, prosimo, preberite SmPC za (peg)interferon alfa pred začetkom zdravljenja.

Tveganje teratogenosti: glejte poglavje 4.6.

Pred začetkom zdravljenja z ribavirinom mora zdravnik bolnika obsežno poučiti o možnem teratogenem delovanju ribavirina, o nujnosti učinkovite in nepretrgane kontracepcije, o možnosti, da kontracepcijske metode niso zanesljive ter o možnih posledicah nosečnosti, ki bi se pojavile, če bi nosečnost nastopila med zdravljenjem z ribavirinom. Za laboratorijsko spremljanje nosečnosti, prosimo, glejte Laboratorijske preiskave.

Karcinogenost: Ribavirin je v nekaterih genotoksičnih metodah *in vitro* ter *in vivo* pokazal mutageno delovanje. Možnosti karcinogenega delovanja ribavirina ni mogoče izključiti (glejte poglavje 5.3).

Hemoliza in kardiovaskularni sistem: Pri 15 % bolnikov, ki so se 48 tednov zdravili z zdravilom Copegus v odmerku 1000/1200 mg in peginterferonom alfa-2a ter pri do 19 % bolnikov, ki so se zdravili s kombinacijo interferona alfa-2a, je prišlo do zmanjšanja koncentracije hemoglobina pod 100 g/l. Ko so zdravilo Copegus v odmerku 800 mg kombinirali s peginterferonom alfa-2a 24 tednov, je pri 3 % bolnikov prišlo do zmanjšanja koncentracije hemoglobina pod < 100 g/l. Tveganje za pojav anemije je višje pri ženski populaciji. Čeprav ribavirin nima neposrednega kardiovaskularnega učinka, lahko anemija, ki se pojavi med zdravljenjem z zdravilom Copegus, povzroči poslabšanje delovanja srca, poslabšanje simptomov srčne bolezni ali obojega. Zdravilo Copegus zato bolnikom s srčnim obolenjem dajemo previdno. Srčni status moramo oceniti pred začetkom zdravljenja, med zdravljenjem pa je potreben kliničen nadzor. V primeru poslabšanja je treba zdravljenje prekiniti (glejte poglavje 4.2). Bolniki, ki so v preteklosti imeli kongestivno srčno popuščanje, miokardni infarkt in imajo ali so imeli aritmije, morajo biti pod skrbnim nadzorom. Priporočljivo je, da se bolnikom, ki so v preteklosti že imeli težave z delovanjem srca, pred in med samim zdravljenjem

napravi elektrokardiogram. Srčne aritmije (primarno supraventrikularne) običajno lahko pozdravimo z navadno terapijo, lahko pa je potrebna tudi prekinitev zdravljenja.

V literaturi so poročali o pancitopeniji in supresiji kostnega mozga, ki sta se pojavili v 3 do 7 tednih po dajanju ribavirina in peginterferona sočasno z azatioprinom. Mielotoksičnost je bila reverzibilna v 4 do 6 tednih po prekinitvi protivirusne terapije za HCV in sočasnega azatioprina in se po ponovni uvedbi enega od obeh zdravljenj ni ponovila (glejte poglavje 4.5).

Uporaba kombinacije zdravila Copegus in peginterferona alfa-2a pri bolnikih s kroničnim hepatitisom C, pri katerih prejšnje zdravljenje ni bilo uspešno, ni zadostno raziskana pri tistih bolnikih, ki so prejšnje zdravljenje prekinili zaradi hematoloških neželenih učinkov. Ko zdravniki razmišljajo o zdravljenju teh bolnikov, naj skrbno pretehtajo tveganja in koristi ponovnega zdravljenja.

Akutna preobčutljivost: Če se pojavi preobčutljivostna reakcija (kot na primer urtikarija, angioedem, bronhokonstrikcija, anafilaksa), moramo zdravljenje z zdravilom Copegus takoj prekiniti ter vpeljati ustrezno medicinsko pomoč. Prehodni izpuščaji ne zahtevajo prekinitve zdravljenja.

Jetrna funkcija: Pri bolnikih, pri katerih med zdravljenjem nastopijo znaki jetrne dekompenzacije, moramo zdravljenje z zdravilom Copegus v kombinaciji z drugimi zdravili prekiniti. Če se zvišanje koncentracij ALT stopnjuje kljub zmanjšanju odmerka in je klinično pomembno ali če ga spremlja povečan direktni bilirubin, moramo zdravljenje prekiniti.

Okvara ledvic: Farmakokinetika ribavirina je pri bolnikih z ledvično disfunkcijo spremenjena zaradi znižanja navideznega očistka pri teh bolnikih. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Copegus je zato pri vseh bolnikih priporočljivo oceniti ledvično delovanje, najprimerneje z določitvijo kreatininskega očistka. Pri bolnikih s serumskim kreatininom, večjim od 176 $\mu\text{mol/l}$, ali kreatininskim očistkom, manjšim od 0,83 ml/s, so koncentracije ribavirina v plazmi zelo povišane. Zato je pri teh bolnikih priporočeno prilagajanje odmerkov zdravila Copegus (glejte poglavji 4.2. in 5.2). Med zdravljenjem je treba pogosto meriti koncentracije hemoglobina in ukrepati, če je treba (glejte poglavje 4.2).

Transplantacije: Varnost in učinkovitost zdravljenja s peginterferonom alfa-2a in zdravilom Copegus nista bili dokazani pri bolnikih z jetrnimi ali drugimi presadki. O zavrnitvah jetrnega in ledvičnega presadka so poročali pri uporabi peginterferon alfa-2a samostojno ali v kombinaciji z zdravilom Copegus.

Sočasna okužba HIV-HCV: Prosimo, glejte ustrezne povzetke glavnih značilnosti protiretrovirusnih zdravil, ki se morajo sočasno jemati pri zdravljenju HCV, za seznanitev s toksičnostmi specifičnimi za posamezno zdravilo, njihovim zdravljenjem ter možnostjo prekrivanja le-teh z ribavirinom in drugimi zdravili. V študiji NR15961 je bila incidenca pankreatitisa in/ali laktacidoze pri bolnikih, sočasno zdravljenih s stavudinom in interferonom z dodanim ribavirinom ali brez, 3 % (12/398).

Bolniki s kroničnim hepatitisom C, ki so sočasno okuženi z virusom HIV in prejemajo visoko aktivno protivirusno zdravljenje (HAART – Highly Active Anti-Retroviral Therapy), so podvrženi večjemu tveganju resnih neželenih učinkov (npr. laktacidozi, periferni nevropatiji, pankreatitisu).

Bolniki s sookužbo in napredovalo cirozo, ki prejemajo HAART, so lahko tudi podvrženi večjemu tveganju za jetrno dekompenzacijo in morebitno smrt, če so zdravljeni z zdravilom Copegus v kombinaciji z interferoni. Osnovne spremenljivke pri sočasno okuženih bolnikih s cirozo, ki je lahko povezana z jetrno dekompenzacijo, vključujejo zvišan serumski bilirubin, znižan hemoglobin, zvišano alkalno fosfatazo ali zmanjšano število trombocitov in zdravljenje z didanozinom (ddI). Pri uvajanju peginterferona alfa-2a in zdravila Copegus v HAART je zato potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba ribavirina in zidovudina ni priporočljiva zaradi povečanega tveganja za nastanek anemije (glejte poglavje 4.5).

Med zdravljenjem je treba bolnike, ki so okuženi z obema virusoma, skrbno spremljati glede znakov in simptomov jetrne dekompenzacije (vključno z ascitesom, encefalopatijo, krvavitvijo iz varic, okvarjeno sintezno jetrno funkcijo; npr. število točk po Child-Pughovi klasifikaciji enako 7 ali več). Na število točk po Child-Pughovi lestvici lahko vplivajo dejavniki, ki so povezani z zdravljenjem (to so indirektna hiperbilirubinemija, znižan albumin), in niso nujno povezani z jetrno dekompenzacijo. Pri bolnikih z jetrno dekompenzacijo je treba zdravljenje z zdravilom Copegus v kombinaciji z drugimi zdravilom prekiniti.

Zaradi možnosti razvoja mitohondrijske toksičnosti sočasno jemanje zdravila Copegus in didanozina ni priporočljivo (glejte poglavje 4.5). Poleg tega se je treba izogibati sočasni uporabi zdravila Copegus in stavudina, da omejimo tveganje mitohondrijske toksičnosti zaradi prekrivanja učinkov obeh zdravil.

Laboratorijske preiskave: Pri vseh bolnikih moramo pred začetkom zdravljenja opraviti standardne hematološke in biokemične preiskave (celotno in diferencialno krvno sliko, število trombocitov, elektrolite, glukozo, serumski kreatinin, jetrne funkcijske teste, sečna kislina). Naslednje vrednosti lahko upoštevamo kot primerne izhodiščne vrednosti ob začetku zdravljenja z zdravilom Copegus:

Hemoglobin: ≥ 120 g/l (ženske); ≥ 130 g/l (moški)

Pri bolnikih, okuženih s HIV in HCV, so na voljo le omejeni podatki o učinkovitosti in varnosti pri bolnikih, ki imajo število celic CD4+ nižje od 200 celic/ μ l. Pri zdravljenju bolnikov z nizkim številom celic CD4+ je zato potrebna previdnost.

Laboratorijske preiskave moramo ponoviti po 2 in 4 tednih zdravljenja, nato periodično glede na klinično indiciranost.

Ženske v rodni dobi: Bolnice morajo med zdravljenjem in še 4 mesece po končanem zdravljenju rutinsko mesečno opravljati nosečniški test. Med zdravljenjem in še 7 mesecev po končanem zdravljenju morajo mesečno opraviti rutinski nosečniški test tudi partnerke bolnikov moškega spola.

Ker se lahko pri zdravljenju z zdravilom Copegus zaradi hemolize poveča koncentracija sečne kisline, moramo predisponirane bolnike skrbno spremljati za razvoj protina.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Interakcijske študije so opravili z ribavirinom v kombinaciji s peginterferonom alfa-2a, interferonom alfa-2b ter antacidi. Koncentracije ribavirina so podobne, če ga dajemo samostojno ali skupaj s peginterferonom alfa-2a ali interferonom alfa-2b.

Zaradi dolge razpolovne dobe lahko po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Copegus obstaja možnost interakcij do dveh mesecev (pet razpolovnih dob ribavirina).

Raziskave *in vitro*, ki so vključevale preparate jetrnih mikrosomov ljudi in podgan, niso pokazale, da pri presnovi ribavirina sodeluje encim citokrom P450. Ribavirin ne zavira encimov citokrom P450. Raziskave toksičnosti niso pokazale, da bi ribavirin spodbujal jetrne encime. Iz teh razlogov je možnost interakcij z encimi P450 majhna.

Antacidi: Biološka uporabnost ribavirina v odmerku 600 mg je bila pri sočasni uporabi antacida, ki je vseboval magnezij, aluminij in metikon, zmanjšana. AUC_{0-24} se je zmanjšala za 14 %. Mogoče je, da je bila zmanjšana biološka uporabnost v tej raziskavi posledica zakasnjene prehoda ribavirina ali spremenjenega pH. Ta interakcija ni klinično pomembna.

Nukleozidni analogi: Ribavirin je v raziskavah *in vitro* zaviral fosforilacijo zidovudina in stavudina. Klinični pomen teh ugotovitev ni znan. Vendar pa te *in vitro* ugotovitve zvečajo možnost, da sočasna uporaba zdravila Copegus z zidovudinom ali stavudinom lahko poveča plazemsko viremijo HIV. Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z zdravilom Copegus in zidovudinom ali stavudinom, je priporočljivo

skrbno spremljati plazemske koncentracije HIV RNA. Če se koncentracija HIV RNA poveča, moramo sočasno uporabo zdravila Copegus z zaviralci reverzne transkriptaze ponovno preučiti.

Didanozin (ddl): Sočasno jemanje ribavirina in didanozina ni priporočljivo. Izpostavljenost didanozinu ali njegovemu aktivnemu presnovku (dideoksiadenozin 5`- trifosfat) je povečana *in vitro*, če didanozin jemljemo sočasno z ribavirinom. Pri jemanju ribavirina so poročali o smrti zaradi jetrne odpovedi, periferni nevropatiji, pankreatitisu in simptomatski hiperlaktatemiji/laktacidozi.

Azatioprin: Zaradi inhibitornega učinka na inozin-monofosfat-dehidrogenazo lahko ribavirin vpliva na presnovo azatioprina, kar lahko privede do kopičenja 6-metiltioinozin monofosfata (6-MTIMP). Letega so povezovali z miotoksičnostjo pri bolnikih, ki so se zdravili z azatioprinom. Uporabi zdravila Copegus in peginterferona alfa-2a sočasno z azatioprinom se je treba izogibati. V posameznih primerih, kjer korist sočasnega zdravljenja z zdravilom Copegus in azatioprinom opravičuje morebitno tveganje, je med sočasnim zdravljenjem z azatioprinom priporočljivo skrbno spremljanje hematoloških parametrov, da se lahko odkrijejo znaki miotoksičnosti. V primeru pojava znakov miotoksičnosti je treba zdravljenje z obema zdraviloma prekiniti (glejte poglavje 4.4).

Bolniki, sočasno okuženi s HIV in HCV

V 12 tedenski farmakokinetični podštudiji, kjer so raziskovali učinek ribavirina na intracelularno fosforilacijo nekaterih nukleozidnih zaviralcev reverzne transkriptaze (lamivudin in zidovudin ali stavudin), pri 47 bolnikih, sočasno okuženih s HIV in HCV, ki so zaključili podštudijo, jasnih dokazov o interakcijah med zdravili niso opazili. Vendar pa so bili zaradi visoke variabilnosti intervali zaupanja precej široki. Sočasno jemanje nukleozidnih zaviralcev reverzne transkriptaze na plazemsko izpostavljenost ribavirinu ni vplivalo.

O poslabšanju anemije zaradi ribavirina so poročali, kadar je bil zidovudin del sheme zdravljenja HIV, čeprav natančen mehanizem ni znan. Sočasno jemanje ribavirina in zidovudina ni priporočljivo zaradi povečanega tveganja za nastanek anemije (glejte poglavje 4.4). Če je bila ugotovljena anemija, je smiselno razmisliti o zamenjavi zidovudina v kombinaciji protivirusnih zdravil. To je še posebej pomembno pri bolnikih, pri katerih je znano, da je pri njih prišlo do anemije zaradi zidovudina.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Predklinični podatki: Pri vseh živalskih vrstah, pri katerih so opravili ustrezne raziskave, so pri odmerkih ribavirina, znatno nižjih od priporočenih odmerkov pri ljudeh, opazili pomemben teratogeni in embriocidni potencial. Opazili so malformacije lobanje, neba, oči, čeljusti, udov, skeleta in gastrointestinalnega trakta. Pogostnost in resnost teratogenih učinkov se je povečevala s stopnjevanjem odmerka ribavirina. Preživetje zarodkov in mladičev je bilo zmanjšano.

Ženske bolnice: Zdravila Copegus nosečnice ne smejo jemati (glejte poglavje 4.3 in poglavje 4.4). Bolnice morajo zelo paziti, da med zdravljenjem ne zanosijo. Zdravljenja z zdravilom Copegus ne začnemo, če nosečnostni test neposredno pred začetkom zdravljenja ni negativen. Nobena kontracepcijska zaščita ni povsem zanesljiva, zato je izjemno pomembno, da ženske v rodni dobi med zdravljenjem in še 4 mesece po končanem zdravljenju uporabljajo zanesljivo kontracepcijsko zaščito. V tem obdobju je treba rutinsko mesečno opravljati nosečniški test. Če med zdravljenjem in v štirih mesecih po končanem zdravljenju pride do zanositve, moramo bolnico opozoriti na veliko tveganje za teratogeno delovanje ribavirina na zarodek.

Moški bolniki in njihove partnerke: Med jemanjem zdravila Copegus je zelo pomembno, da partnerke bolnikov ne zanosijo. Ribavirin se kopiči intracelularno in se zelo počasi izloča iz telesa. V raziskavah pri živalih so ugotovili, da je ribavirin v odmerkih, ki so bili nižji od kliničnih odmerkov, povzročil spremembe sperme. Ni znano, ali lahko ribavirin prisoten v spermi, po oploditvi jajčeca deluje teratogeno. Moške bolnike ali njihove partnerke v rodni dobi moramo zato opozoriti, da med zdravljenjem z zdravilom Copegus in še 7 mesecev po končanem zdravljenju uporabljajo zanesljivo kontracepcijsko zaščito. Test nosečnosti mora biti narejen pred začetkom zdravljenja. Moške, katerih partnerke so noseče, moramo opozoriti, da uporabljajo kondom, da zmanjšajo vnos ribavirina v partnerko.

Dojenje: Ni znano, ali se ribavirin izloča v človeško mleko. Zaradi možnosti tveganja neželenih učinkov pri dojenih otrocih, morajo matere pred začetkom zdravljenja dojenje prekiniti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Copegus nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Vendar pa peginterferon alfa ali interferon alfa ali druga zdravila, ki se uporabljajo v kombinaciji z zdravilom Copegus, lahko vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Prosimo, glejte SmPC za druga zdravila, ki se uporabljajo v kombinaciji z zdravilom Copegus, za dodatne informacije.

4.8 Neželeni učinki

Najpomembnejši varnostni vidik ribavirina je hemolitična anemija, ki se pojavlja v prvih tednih zdravljenja. Hemolitična anemija, povezana z zdravljenjem z ribavirinom, lahko povzroči poslabšanje delovanja srca in/ali poslabšanje že obstoječe srčne bolezni. Pri nekaterih bolnikih so opažali zvečanje vrednosti sečne kisline in indirektnega bilirubina v povezavi s hemolizo (glejte spodaj in poglavje 4.4).

O neželenih učinkih, navedenih v tem poglavju, so poročali v kliničnih preskušanjih in/ali kot o neželenih učinkih iz spontanah poročil, predvsem, ko se je zdravilo Copegus uporabljalo v kombinaciji z interferonom alfa-2a ali peginterferonom alfa-2a.

Neželeni dogodki za zdravilo Copegus v kombinaciji z interferonom alfa-2a so pravzaprav enaki kakor neželeni dogodki kombinacije zdravila Copegus in peginterferona alfa-2a.

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Za dodatne informacije o neželenih učinkih drugih zdravil, ki se uporabljajo v kombinaciji z zdravilom Copegus, glejte SmPC za ta zdravila.

Kronični hepatitis C

Najpogosteje opisani neželeni dogodki zdravila Copegus v kombinaciji s peginterferonom alfa-2a v odmerku 180 µg so bili večinoma blagi do srednje hudi. Večinoma so jih lahko odpravili brez prekinitve zdravljenja.

Kronični hepatitis C pri bolnikih, ki se na prejšnje zdravljenje niso odzvali

Celokupno je varnostni profil zdravljenja s kombinacijo zdravila Copegus in peginterferona alfa-2a pri bolnikih, ki se na prejšnje zdravljenje niso odzvali, podoben kot pri bolnikih, ki se še niso zdravili. V 48-tedenskem kliničnem preskušanju pri bolnikih, ki se na prejšnje zdravljenje s pegiliranim interferonom alfa-2b/ribavirinom niso odzvali, je bilo prekinitev zdravljenja zaradi neželenih učinkov 6 %, zaradi laboratorijskih nenormalnosti pa 7 %. V skupini, ki se je zdravila 72 tednov pa 12 % (zaradi neželenih učinkov) in 13 % (zaradi laboratorijskih nenormalnosti). Podobno je bila pri bolnikih s cirozo ali prehodom v cirozo prekinitev zdravljenja s peginterferonom alfa-2a in zdravilom Copegus pogostejša v skupini, ki se je zdravila 72 tednov (13 % zaradi neželenih učinkov in 15 % zaradi laboratorijskih nenormalnosti), kot v skupini, ki se je zdravila 48 tednov (6 % zaradi neželenih učinkov in 6 % zaradi laboratorijskih nenormalnosti). Bolniki, ki so prejšnje zdravljenje s pegiliranim interferonom alfa-2b/ribavirinom prekinili zaradi hematološke toksičnosti, niso bili vključeni v to preskušanje.

V drugem kliničnem preskušanju so neodzivne bolnike z napredovalo fibrozo ali cirozo (stopnja 3 do 6 po Ishaku) in izhodiščno koncentracijo trombocitov tudi tako nizko, kot je 50.000/mm³, zdravili 48 tednov. Hematološke laboratorijske nenormalnosti, ki so jih opazili v prvih 20 tednih preskušanja, so vključevale anemijo (26 % bolnikov je imelo hemoglobin < 100 g/l), nevtropenijo (30 % je imelo ANC < 750/mm³) in trombocitopenijo (13 % je imelo število trombocitov < 50.000/mm³) (glejte poglavje 4.4).

Kronični hepatitis C in sočasna okužba z virusom humane imunske pomanjkljivosti

Klinični profili neželenih dogodkov za peginterferon alfa-2a ali kombinacijo peginterferona alfa-2a z ribavirinom, ki so jih opazili pri bolnikih, sočasno okuženih s HIV in HCV, so bili podobni kot pri bolnikih, okuženih le s HCV. Pri bolnikih, ki so okuženi s HIV in HCV in prejemajo zdravilo Copegus v kombinaciji s peginterferonom alfa-2a, so poročali tudi o drugih neželenih učinkih pri $\geq 1\%$ do $\leq 2\%$ bolnikov: hiperlaktacidemija/laktacidoza, gripa, pljučnica, čustvena labilnost, apatičnost, bolečina v žrelu in grlu, heilitis, pridobljena lipodistrofija in kromaturija. Zdravljenje s peginterferonom alfa-2a je bilo povezano z zmanjšanjem absolutnega števila celic CD4+ v prvih 4 tednih zdravljenja, odstotek celic CD4+ pa ni bil zmanjšan. Število celic CD4+ se je vrnilo na prvotno raven po zmanjšanju odmerka ali prekinitvi terapije. Uporaba peginterferona alfa-2a ni imela opaznega negativnega vpliva na kontrolo HIV viremije med zdravljenjem ali v obdobju sledenja bolnikom. Podatki o varnosti pri bolnikih, okuženih z obema virusoma in s številom celic CD4+ manjšim od 200/ μl so omejeni (glejte SmPC za peginterferon alfa-2a).

Preglednica 4 prikazuje neželene učinke, ki so jih opazili pri bolnikih, ki so prejemali zdravljenje z zdravilom Copegus predvsem v kombinaciji s peginterferonom alfa-2a ali interferonom alfa-2a.

Preglednica 4 Neželeni učinki, ki so se pojavili pri zdravlilu Copegus predvsem v kombiniranem zdravljenju s peginterferonom alfa-2a ali interferonom alfa-2a pri bolnikih s HCV						
Organski sistem	Zelo pogosti ≥ 1/10	Pogosti ≥ 1/100 do < 1/10	Občasni ≥ 1/1000 do < 1/100	Redki ≥ 1/10.000 do < 1/1000	Zelo redki < 1/10.000	Neznana pogostnost*
Infekcijske in parazitske bolezni		okužba zgornjih dihal, bronhitis, kandidaza v ustih, herpes simpleks	okužba spodnjih dihal, pljučnica, okužba sečil, okužba kože	endokarditis, vnetje zunanjšega ušesa		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	anemija, nevtropenija	trombocitopenija, limfadenopatija		pancitopenija	aplastična anemija	čista aplazija rdečih krvnih celic
Bolezni imunskega sistema			sarkoidoza, tiroiditis	anafilaksa, sistemski eritematozni lupus, revmatoidni artritis	idiopatična ali trombotična trombocitopenična purpura	zavrnitev jetnega in ledvičnega presadka, sindrom Vogt-Koyanagi-Harada
Bolezni endokrinega sistema		hipotiroidizem, hipertiroidizem	diabetes			
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija		dehidracija			
Psihiatrične motnje	depresija, nespečnost	spremembe razpoloženja, čustvene motnje, anksioznost, agresivnost, nervoznost, zmanjšan libido	misli o samomoru, halucinacije, jeza	samomor, psihotične motnje		manija, bipolarne motnje, razmišljanje o umoru
Bolezni živčevja	glavobol, omotica, motnje koncentracije	motnje spomina, sinkopa, oslabeledost, migrena, hipoastezija, hiperestezija, parestezija, tremor, motnje okusa, nočne more, somnolenca	periferna nevropatija	koma, konvulzije, paraliza obraza	cerebralna ishemija	
Očesne bolezni		zamegljen vid, bolečina v očesu, vnetje očesa, kseroftalmija	krvavitev mrežnice	očesna nevropatija, edem papile vidnega živca, okvara žil mrežnice, retinopatija, razjeda na roženici	izguba vida	serozni odstop mrežnice

Preglednica 4 Neželeni učinki, ki so se pojavili pri zdravlilu Copegus predvsem v kombiniranem zdravljenju s peginterferonom alfa-2a ali interferonom alfa-2a pri bolnikih s HCV

Organski sistem	Zelo pogosti ≥ 1/10	Pogosti ≥ 1/100 do < 1/10	Občasni ≥ 1/1000 do < 1/100	Redki ≥ 1/10.000 do < 1/1000	Zelo redki < 1/10.000	Neznana pogostnost*
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		vrtočlavinica, bolečina v ušesu, tinitus	izguba sluha			
Srčne bolezni		tahikardija, palpitacije, periferni edem		miokardni infarkt, kongestivno srčno popuščanje, angina, supraventrikularna tahikardija, aritmija, fibrilacija atrijskih, perikarditis		
Žilne bolezni		rdečica, hipotenzija	hipertenzija	krvavitve v možganih, vaskulitis		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja, kašelj	dispneja po naporu, epistaksa, nazofaringitis, zamašitev sinusov, zamašitev nosu, rinitis, vneto grlo	piskajoče dihanje	intersticijski pnevmonitis s smrtnim izidom, pljučna embolija		
Bolezni prebavil	driska, navzea, bolečina v trebuhu	bruhanje, dispepsija, disfagija, razjeda v ustih, krvavitve dlesni, glositis, stomatitis, flatulenca, konstipacija, suha usta	krvavitve v prebavilih, heilitis, gingivitis	želodčni čir, pankreatitis		ishemični kolitis, ulcerozni kolitis, pigmentacija jezika
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			motnja jetrnega delovanja	jetrna odpoved, holangitis, zamaščenost jeter		
Bolezni kože in podkožja	alopecija, dermatitis, pruritus, suha koža	kožni izpuščaji, povečano znojenje, psorijaza, urtikarija, ekcem, motnje na koži, fotosenzitivna reakcija, nočno znojenje			toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, angioedem, multiformni eritem	

Preglednica 4 Neželeni učinki, ki so se pojavili pri zdravlilu Copegus predvsem v kombiniranem zdravljenju s peginterferonom alfa-2a ali interferonom alfa-2a pri bolnikih s HCV						
Organski sistem	Zelo pogosti ≥ 1/10	Pogosti ≥ 1/100 do < 1/10	Občasni ≥ 1/1000 do < 1/100	Redki ≥ 1/10.000 do < 1/1000	Zelo redki < 1/10.000	Neznana pogostnost*
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija, artralgijska	bolečina v hrbtu, artritis, mišična oslabelost, bolečina v kosteh, bolečina v vratu, mišičnoskeletna bolečina, mišični krči		miozitis		rabdomioliza
Bolezni sečil						odpoved ledvic, nefrotični sindrom
Motnje reprodukcije in dojk		impotenca				
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pireksija, rigorji, bolečina, astenija, utrujenost, razdražljivost	bolečina v prsih, bolezen podobna influenci, občutek neugodja, letargija, vročinski valovi, žeja				
Preiskave		zmanjšanje telesne mase				
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih				preveliko odmerjanje učinkovine		

*Ugotovljeni po prihodu zdravila na trg.

Laboratorijske vrednosti: V kliničnih raziskavah zdravila Copegus v kombinaciji s peginterferonom alfa-2a ali interferonom alfa-2a so večino primerov nenormalnih laboratorijskih vrednosti odpravili s prilagajanjem odmerka (glejte poglavje 4.2). Pri jemanju kombinacije zdravila Copegus in peginterferona alfa-2a so se pri do 2 % bolnikov pojavile zvišane koncentracije ALT, zaradi katerih so morali odmerek spremeniti ali prekiniti zdravljenje.

Hemoliza je neželeni učinek zdravljenja z ribavirinom, ki omejuje odmerjanje. Padec koncentracije hemoglobina pod 100 g/l so opazili pri 15 % bolnikov, ki so se zdravili 48 tednov z zdravilom Copegus v odmerku 1000/1200 mg in peginterferonom alfa-2a ter pri do 19 % bolnikov, ki so prejeli kombinacijo z interferonom alfa-2a. Ko so zdravilo Copegus v odmerku 800 mg dajali v kombinaciji s peginterferonom alfa-2a 24 tednov, je pri 3 % bolnikov prišlo do zmanjšanja koncentracij hemoglobina pod < 100 g/l. Pri večini primerov se je znižanje koncentracij hemoglobina pojavilo na začetku zdravljenja, nato pa se je ustalilo s hkratnim zvišanjem retikulocitov.

Večina primerov anemije, levkopenije in trombocitopenije je bila blaga (WHO-stopnja 1). WHO-stopnjo 2 laboratorijskih sprememb so pri bolnikih opazili za hemoglobin (4 % bolnikov), levkocite (24 % bolnikov) in trombocite (2 % bolnikov). Srednjo (absolutno število nevtrofilcev (ANC): 0,749 do 0,5 x 10⁹/l) nevtropenijo so opazili pri 24 % (216/887) bolnikov, hudo (ANC: < 0,5 x 10⁹/l) nevtropenijo pa pri 5 % (41/887) bolnikov, ki so 48 tednov prejeli 1.000/1.200 mg zdravila Copegus v kombinaciji s peginterferonom alfa-2a.

Zvišanje koncentracije sečne kisline in indirektnega bilirubina je bilo povezano s hemolizo, ki so jo opazili pri nekaterih bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Copegus v kombinaciji s peginterferonom alfa-2a ali interferonom alfa-2a. Vrednosti so se po 4 tednih po končanem zdravljenju vrstile na vrednosti pred zdravljenjem. V redkih primerih (2/755) se je to zvišanje tudi klinično izrazilo (akutni protin).

Laboratorijske vrednosti za bolnike, sočasno okužene s HIV in HCV

Čprav so se hematološke toksičnosti nevtropenija, trombocitopenija in anemija pri bolnikih, okuženih s HIV in HCV, pojavile pogosteje, so večino lahko uravnali s spremembo odmerka in uporabo rastnih dejavnikov, predčasna prekinitve zdravljenja je bila potrebna zelo redko. Zmanjšanje absolutnega števila nevtrofilcev pod 500 celic/mm³ so opazili pri 13 % bolnikih, ki so jemali peginterferon alfa-2a samostojno in pri 11 % bolnikov, ki so jemali peginterferon alfa-2a v kombinaciji. Zmanjšanje števila trombocitov pod 50.000/mm³ so opazili pri 10 % bolnikov, ki so jemali peginterferon alfa-2a samostojno in pri 8 % bolnikov, ki so prejeli kombinirano zdravljenje. O anemiji (hemoglobin < 100 g/l) so poročali pri 7 % bolnikov, ki so se zdravili le s peginterferonom alfa-2a in pri 14 % bolnikov, ki so prejeli kombinirano zdravljenje.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika

Center za zastrupitve

Zaloška cesta 2

SI-1000 Ljubljana

Faks: + 386 (0)1 434 76 46

e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Med kliničnimi raziskavami ni bilo primerov prevelikega odmerjanja z zdravilom Copegus.

Hipokalcemija in hipomagneziemija sta bili opaženi pri osebah, ki so prejemale večje odmerke od štirikratnega maksimalnega priporočenega odmerka. Pri veliki večini teh primerov je bil ribavirin dan intravensko.

Zaradi velikega volumna distribucije ribavirina, pomembnih količin ribavirina s hemodializo ne moremo učinkovito odstraniti.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: nukleozidi in nukleotidi (zaviralci reverzne transkriptaze niso vključeni), ATC-oznaka: J05A B04.

Mehanizem delovanja: Ribavirin je sintetični nukleozidni analog, ki *in vitro* deluje proti nekaterim virusom RNA in DNA. Mehanizem, s katerim ribavirin deluje proti virusu hepatitisa C, ni znan.

Pri odzivnih bolnikih s hepatitisom C, ki so prejeli zdravljenje s 180 µg peginterferona alfa-2a, se koncentracije HCV-RNA zmanjšajo v dveh stopnjah. Prva stopnja zmanjšanja koncentracij se pojavi v 24 do 36 urah po prvem odmerku peginterferona alfa-2a, druga stopnja zmanjšanja koncentracij pa se pojavi v naslednjih 4 do 16 tednih zdravljenja pri bolnikih, ki dosežejo trajni odziv. Zdravilo Copegus pri bolnikih, ki prejema kombinacijo zdravila Copegus in pegiliranega interferona alfa-2a ali interferona alfa, na začetno kinetiko virusa med prvimi 4 do 6 tedni signifikantno ne vpliva.

Samostojno zdravljenje s peroralno obliko ribavirina so proučevali kot zdravljenje za kronični hepatitis C v več kliničnih raziskavah. Raziskave so pokazale, da samostojno zdravljenje z ribavirinom

nima učinka na eliminacijo virusa hepatitisa (HCV-RNA) ali na izboljšanje jetrne histologije po 6 do 12 mesecih zdravljenja ter 6 mesecih spremljanja po končanem zdravljenju.

Klinična učinkovitost in varnost

Zdravilo Copegus v kombinaciji s protivirusnimi zdravili z neposrednim delovanjem

Prosimo preberite SmPC ustreznega protivirusnega zdravila z neposrednim delovanjem za podroben opis kliničnih podatkov v taki kombinaciji. V tem SmPCju je podrobno opisana le uporaba zdravila Copegus v kombinaciji s (peg)interferonom.

Zdravilo Copegus v kombinaciji s peginterferonom alfa-2a

Predvidljivost odziva

Prosimo, glejte SmPC za peginterferon alfa-2a.

Izsledki raziskav pri bolnikih, ki se še niso zdravili

Učinkovitost in varnost kombiniranega zdravljenja zdravila Copegus in peginterferona alfa-2a so proučevali v dveh ključnih preskušanjih (NV15801 + NV15942), ki sta skupaj vključili 2405 bolnikov. Študijsko populacijo so sestavljali bolniki, ki se še niso zdravili z interferoni in so imeli kronični hepatitis C potrjen z merljivimi koncentracijami serumske HCV-RNA, zvišane koncentracije ALT in biopsijo jeter, ki ustreza kroničnemu hepatitisu. V študijo NR15961 so bili vključeni le bolniki, okuženi s HIV in HCV (glejte preglednico 13). Ti bolniki so imeli stabilno bolezen HIV, srednje število celic CD4+ pa je bilo približno 500 celic/ μ l.

Študija NV15801 (1121 zdravljenih bolnikov) je primerjala učinkovitost 48-tedenskega zdravljenja s peginterferonom alfa-2a (180 μ g enkrat na teden) in zdravila Copegus (1000/1200 mg na dan) s samostojnim zdravljenjem s peginterferonom alfa-2a ali kombinirano zdravljenje z interferonom alfa-2b in ribavirinom. Kombinacija peginterferona alfa-2a in zdravila Copegus se je pokazala kot signifikantno bolj učinkovita kot kombinacija interferona alfa-2b in ribavirina ali samostojno zdravljenje s peginterferonom alfa-2a.

Študija NV15942 (1284 zdravljenih bolnikov) je primerjala učinkovitost dveh trajanj zdravljenja (24 tednov z 48 tedni) in dva odmerka zdravila Copegus (800 mg s 1000/1200 mg).

Sheme zdravljenja, trajanje zdravljenja in ugotovitve študij za bolnike, ki so okuženi le s HCV in za bolnike, ki so sočasno okuženi s HIV in HCV najdete v preglednici 5, 6, 7 in 13. Virološki odziv je bil definiran kot nezaznavna HCV-RNA, merjena s testom COBAS AMPLICOR™ HCV, verzija 2,0 (meja detekcije 100 kopij/ml ekvivalentno 50 mednarodnim enotam/ml). Trajni odziv pa je bil definiran kot en negativni vzorec približno 6 mesecev po končanem zdravljenju.

Preglednica 5 Virološki odziv v celotni populaciji (vključno z bolniki s cirozo in brez nje)				
	Študija NV15942		Študija NV15801	
	Copegus 1000/1200 mg in peginterferon alfa-2a 180 µg (n = 436) 48 tednov	Copegus 1000/1200 mg in peginterferon alfa-2a 180 µg (n = 453) 48 tednov	ribavirin 1000/1200 mg in interferon alfa-2b 3 mio i.e. (n = 444) 48 tednov	
Odziv na koncu zdravljenja	68 %	69 %	52 %	
Celokupen trajni odziv	63 %	54 %*	45 %*	

*95-% CI za razliko: 3 % do 16 % p-vrednost (stratificiran Cochran-Mantel-Haenszlov test) = 0,003

Virološki odzivi bolnikov, okuženih le s HCV, ki so se zdravili le s kombinacijo zdravila Copegus in peginterferona alfa-2a, so v odvisnosti od genotipa in virusnega bremena pred začetkom zdravljenja ter v odvisnosti od genotipa, virusnega bremena pred začetkom zdravljenja in hitrega virološkega odziva v tednu 4 prikazani v preglednicah 6 in 7. Rezultati študije NV15942 predstavljajo osnovo za priporočila za zdravljenje v odvisnosti od genotipa, virusnega bremena pred začetkom zdravljenja in virološkega odziva v tednu 4 (glejte preglednice 1, 6 in 7).

Prisotnost ali odsotnost ciroze v splošnem na razlike med režimi zdravljenja ni imela vpliva, zato so priporočila za zdravljenje za genotipe 1, 2 ali 3 neodvisna od te osnovne značilnosti.

Preglednica 6 Trajni virološki odziv v povezavi z genotipom in virusnim bremenom pred začetkom zdravljenja po kombiniranem zdravljenju z zdravilom Copegus in peginterferonom alfa-2a						
	Študija NV15942				Študija NV15801	
	Copegus 800 mg in PEG-IFN alfa-2a 180 µg 24 tednov	Copegus 1000/1200 mg in PEG-IFN alfa-2a 180 µg 24 tednov	Copegus 800 mg in PEG-IFN alfa-2a 180 µg 48 tednov	Copegus 1000/1200 mg in PEG-IFN alfa-2a 180 µg 48 tednov	Copegus 1000/1200 mg in PEG-IFN alfa-2a 180 µg 48 tednov	Ribavirin 1000/1200 mg in interferon alfa-2b 3 mio i.e. 48 tednov
Genotip 1	29 % (29/101)	42 % (49/118) [†]	41 % (102/250)*	52 % (142/271)*[†]	45 % (134/298)	36 % (103/285)
nizko virusno breme	41 % (21/51)	52 % (37/71)	55 % (33/60)	65 % (55/85)	53 % (61/115)	44 % (41/94)
visoko virusno breme	16 % (8/50)	26 % (12/47)	36 % (69/190)	47 % (87/186)	40 % (73/182)	33 % (62/189)
Genotip 2/3	84 % (81/96)	81 % (117/144)	79 % (78/99)	80 % (123/153)	71 % (100/140)	61 % (88/145)
nizko virusno breme	85 % (29/34)	83 % (39/47)	88 % (29/33)	77 % (37/48)	76 % (28/37)	65 % (34/52)
visoko virusno breme	84 % (52/62)	80 % (78/97)	74 % (49/66)	82 % (86/105)	70 % (72/103)	58 % (54/93)
Genotip 4	0 % (0/5)	67 % (8/12)	63 % (5/8)	82 % (9/11)	77 % (10/13)	45 % (5/11)

Nizko virusno breme = ≤ 800.000 i.e./ml; visoko virusno breme = > 800.000 i.e./ml

*Copegus 1000/1200 mg + peginterferon alfa-2a 180 µg, 48 tednov v primerjavi s Copegusom 800 mg + peginterferon alfa-2a 180 µg, 48 tednov: razmerje obetov (95-% CI) = 1,52 (1,07 do 2,17) p-vrednost (stratificiran Cochran-Mantel-Haenszlov test) = 0,020

[†]Copegus 1000/1200 mg + peginterferon alfa-2a 180 µg, 48 tednov v primerjavi s Copegusom 1000/1200 mg + peginterferon alfa-2a 180 µg, 24 tednov: razmerje obetov (95-% CI) = 2,12 (1,30 do 3,46) p-vrednost (stratificiran Cochran-Mantel-Haenszlov test) = 0,002.

Možnost zmanjšanja trajanja zdravljenja na 24 tednov pri bolnikih z genotipoma 1 in 4 so proučevali na osnovi trajnega virološkega odziva, ki so ga opazili pri bolnikih s hitrim virološkim odzivom v tednu 4 v kliničnih preskušanjih NV15942 in ML17131 (glejte preglednico 7).

Preglednica 7 Trajni virološki odziv v povezavi s hitrim virološkim odzivom v tednu 4 za genotipa 1 in 4 po kombiniranem zdravljenju z zdravilom Copegus in peginterferonom alfa-2a pri bolnikih s HCV			
	Študija NV15942		Študija ML17131
	Copegus 1000/1200 mg in peginterferon alfa-2a 180 µg 24 tednov	Copegus 1000/1200 mg in peginterferon alfa-2a 180 µg 48 tednov	Copegus 1000/1200 mg in peginterferon alfa-2a 180 µg 24 tednov
Genotip 1, hiter virološki odziv	90 % (28/31)	92 % (47/51)	77 % (59/77)
nizko virusno breme	93 % (25/27)	96 % (26/27)	80 % (52/65)
visoko virusno breme	75 % (3/4)	88 % (21/24)	58 % (7/12)
Genotip 1, brez hitrega virološkega odziva	24 % (21/87)	43 % (95/220)	-
nizko virusno breme	27 % (12/44)	50 % (31/62)	-
visoko virusno breme	21 % (9/43)	41 % (64/158)	-
Genotip 4, hiter virološki odziv	(5/6)	(5/5)	92 % (22/24)
Genotip 4, brez hitrega virološkega odziva	(3/6)	(4/6)	-

Nizko virusno breme = ≤ 800.000 i.e./ml; visoko virusno breme = > 800.000 i.e./ml

Hiter virološki odziv = nezaznavna koncentracija HCV RNA v tednu 4 in nezaznavna koncentracija HCV RNA v tednu 24

Čeprav so podatki omejeni, kažejo na to, da je skrajšanje zdravljenja na 24 tednov lahko povezano z večjim tveganjem za ponovitev bolezni (glejte preglednico 8).

Preglednica 8 Ponovitev bolezni ob koncu zdravljenja za bolnike s hitrim virološkim odzivom			
	Študija NV15942		Študija NV15801
	Copegus 1000/1200 mg in peginterferon alfa-2a 180 µg 24 tednov	Copegus 1000/1200 mg in peginterferon alfa-2a 180 µg 48 tednov	Copegus 1000/1200 mg in peginterferon alfa-2a 180 µg 48 tednov
Genotip 1, hiter virološki odziv	6,7 % (2/30)	4,3 % (2/47)	0 % (0/24)
nizko virusno breme	3,8 % (1/26)	0 % (0/25)	0 % (0/17)
visoko virusno breme	25 % (1/4)	9,1 % (2/22)	0 % (0/7)
Genotip 4, hiter virološki odziv	(0/5)	(0/5)	0 % (0/4)

V študiji NV17317 so proučevali možnost skrajšanja zdravljenja bolnikov, okuženih z genotipom 2 ali 3, na 16 tednov, glede na trajni virološki odziv, opažen pri bolnikih, ki so imeli hiter virološki odziv v 4. tednu zdravljenja (glejte preglednico 9).

V študiji NV17317 so bolniki, okuženi z virusnim genotipom 2 ali 3, prejeli peginterferon alfa-2a subkutano v odmerku 180 µg na teden in 800 mg zdravila Copegus na dan in so bili randomizirani v 16- ali 24-tedensko zdravljenje. Celokupno je bil trajni virološki odziv pri 16-tedenskem zdravljenju manjši (65 %) kot pri 24-tedenskem zdravljenju (76 %) ($p < 0,0001$).

V retrospektivni analizi podskupine bolnikov, ki so bili HCV RNA negativni do 4. tedna in so imeli pred začetkom zdravljenja nizko virusno breme, so preučili tudi trajni virološki odziv, dosežen s 16-tedenskim in 24-tedenskim zdravljenjem (glejte preglednico 9).

Preglednica 9 Celokupen trajni virološki odziv in trajni virološki odziv v povezavi s hitrim virološkim odzivom v 4. tednu za genotipa 2 ali 3 po kombiniranem zdravljenju z zdravilom Copegus in peginterferonom alfa-2a pri bolnikih s HCV				
Študija NV17317				
	Copegus 800 mg in peginterferon alfa-2a 180 µg	Copegus 800 mg in peginterferon alfa-2a 180 µg	Razlika med zdravljenjema (95-% interval zaupanja)	p-vrednost
	16 tednov	24 tednov		
Genotip 2 ali 3	65 % (443/679)	76 % (478/630)	-10,6 % [-15,5 % ; -0,06 %]	p < 0,0001
Genotip 2 ali 3, hiter virološki odziv	82 % (378/461)	90 % (370/410)	-8,2 % [-12,8 % ; -3,7 %]	p = 0,0006
Nizko virusno breme	89 % (147/166)	94 % (141/150)	-5,4 % [-12 % ; 0,9 %]	p = 0,11
Visoko virusno breme	78 % (231/295)	88 % (229/260)	-9,7 % [-15,9 % ; -3,6 %]	p = 0,002

Nizko virusno breme = ≤ 800.000 i.e./ml; visoko virusno breme = > 800.000 i.e./ml

Hiter virološki odziv = bolnik je HCV RNA negativen v 4. tednu.

Za zdaj še ni jasno, če višji odmerek zdravila Copegus (npr. 1000/1200 mg na dan glede na telesno maso) povzroči višji delež trajnega virološkega odziva kot odmerek 800 mg na dan, kadar je zdravljenje skrajšano na 16 tednov.

Podatki kažejo, da je skrajšanje zdravljenja na 16 tednov povezano z večjim tveganjem za ponovitev bolezni (glejte preglednico 10).

Preglednica 10 Ponovitev bolezni po končanem zdravljenju bolnikov z genotipom 2 ali 3 in hitrim virološkim odzivom				
Študija NV17317				
	Copegus 800 mg in peginterferon alfa-2a 180 µg	Copegus 800 mg in peginterferon alfa-2a 180 µg	Razlika med zdravljenjema (95-% interval zaupanja)	p-vrednost
	16 tednov	24 tednov		
Genotip 2 ali 3, hiter virološki odziv	15 % (67/439)	6 % (23/386)	9,3 % [5,2 % ; 13,6 %]	p < 0,0001
Nizko virusno breme	6 % (10/155)	1 % (2/141)	5 % [0,6 % ; 10,3 %]	p = 0,04
Visoko virusno breme	20 % (57/284)	9 % (21/245)	11,5 % [5,6 % ; 17,4 %]	p = 0,0002

Kronični hepatitis C pri bolnikih, ki se na prejšnje zdravljenje niso odzvali

V študiji MV17150 so bolnike, ki se niso odzvali na prejšnje zdravljenje s pegiliranim interferonom alfa-2b in ribavirinom, randomizirali v štiri različna zdravljenja:

- peginterferon alfa-2a 360 µg/teden 12 tednov, čemur je sledilo 180 µg/teden naslednjih 60 tednov,
- peginterferon alfa-2a 360 µg/teden 12 tednov, čemur je sledilo 180 µg/teden naslednjih 36 tednov,
- peginterferon alfa-2a 180 µg/teden 72 tednov,

- peginterferon alfa-2a 180 µg/teden 48 tednov.

Vsi bolniki so v kombinaciji s peginterferonom alfa-2a prejeli zdravilo Copegus (1000 ali 1200 mg/dan). Po končanem zdravljenju so bolnike iz vseh skupin spremljali še 24 tednov.

Multipla regresija in skupna analiza skupin, s katerima so ocenjevali vpliv trajanja zdravljenja in uporabe induksijskega odmerjanja, je jasno pokazala, da je 72-tedensko zdravljenje primarno gonilo za doseg trajnega virološkega odziva. Razlike v trajnem virološkem odzivu glede na trajanje zdravljenja, demografijo in najboljši odziv na prejšnje zdravljenje so prikazane v preglednici 11.

Preglednica 11 Virološki odziv v 12. tednu (VO) in trajni virološki odziv (TVO) pri bolnikih, ki so imeli virološki odziv v 12. tednu po zdravljenju s kombinacijo zdravila Copegus in peginterferona alfa-2a. Zdravili so bolnike, ki se na prejšnje zdravljenje s peginterferonom alfa-2b in ribavirinom niso odzvali.			
	Copegus 1000/1200 mg in peginterferon alfa- 2a 360/180 ali 180 µg 72 ali 48 tednov (n = 942) Bolniki z VO v 12. tednu^a (n = 876)	Copegus 1000/1200 mg in peginterferon alfa- 2a 360/180 ali 180 µg 72 tednov (n = 473) TVO pri bolnikih z VO v 12. tednu^b (n = 100)	Copegus 1000/1200 mg in peginterferon alfa- 2a 360/180 ali 180 µg 48 tednov (n = 469) TVO pri bolnikih z VO v 12. tednu^b (n = 57)
Skupno	18 % (157/876)	57 % (57/100)	35 % (20/57)
Nizko virusno breme	35 % (56/159)	63 % (22/35)	38 % (8/21)
Visoko virusno breme	14 % (97/686)	54 % (34/63)	32 % (11/34)
Genotip 1/4	17 % (140/846)	55 % (52/94)	35 % (16/46)
Nizko virusno breme	35 % (54/154)	63 % (22/35)	37 % (7/19)
Visoko virusno breme	13 % (84/663)	52 % (30/58)	35 % (9/26)
Genotip 2/3	58 % (15/26)	(4/5)	(3/10)
Nizko virusno breme	(2/5)	—	(1/2)
Visoko virusno breme	(11/19)	(3/4)	(1/7)
Status ciroze			
Ciroza	8 % (19/239)	(6/13)	(3/6)
Brez ciroze	22 % (137/633)	59 % (51/87)	34 % (17/50)
Najboljši odziv med prejšnjim zdravljenjem			
≥ 2 log ₁₀ znižanje HCV RNA	28 % (34/121)	68 % (15/22)	(6/12)
< 2 log ₁₀ znižanje HCV RNA	12 % (39/323)	64 % (16/25)	(5/14)
Brez podatka o prejšnjem najboljšem odzivu	19 % (84/432)	49 % (26/53)	29 % (9/31)

Visoko virusno breme = > 800.000 i.e./ml, nizko virusno breme = ≤ 800.000 i.e./ml.

a. Za bolnike, ki so dosegli virusno supresijo (nemerljiva koncentracija HCV RNA, < 50 i.e./ml) v 12. tednu, so smatrali, da imajo virološki odziv v 12. tednu. Bolniki, za katere ni bilo podatka o koncentraciji HCV RNA v 12. tednu, so bili izključeni iz analize.

b. Bolnike, ki so dosegli virusno supresijo v 12. tednu, a podatkov o njihovi koncentraciji HCV RNA na koncu spremljanja ni bilo, so smatrali za neodzivne.

V študiji HALT-C so bolnike s kroničnim hepatitisom C in napredovalo fibrozo ali cirozo, ki se niso odzvali na prejšnje samostojno zdravljenje z interferonom alfa ali pegiliranim interferonom alfa oziroma zdravljenje v kombinaciji z ribavirinom, zdravili s peginterferonom alfa-2a 180 µg na teden in zdravilom Copegus 1000/1200 mg na dan. Bolniki, pri katerih je bila po 20 tednih zdravljenja koncentracija HCV RNA nemerljiva, so nadaljevali z zdravljenjem s kombinacijo peginterferona alfa-2a in zdravila Copegus. Zdravljenje je skupaj potekalo 48 tednov, po njegovem zaključku pa so

bolnike še 24 tednov spremljali. Verjetnost trajnega virološkega odziva je bila različna glede na prejšnjo shemo zdravljenja (glejte preglednico 12).

Preglednica 12 Trajni virološki odziv v študiji HALT-C glede na prejšnjo shemo zdravljenja pri bolnikih, ki se na prejšnje zdravljenje niso odzvali	
Prejšnje zdravljenje	Copegus 1000/1200 mg in peginterferon alfa-2a 180 µg 48 tednov
Interferon	27 % (70/255)
Pegiliran interferon	34 % (13/38)
Interferon in ribavirin	13 % (90/692)
Pegiliran interferon in ribavirin	11 % (7/61)

Bolniki s HCV z normalnimi vrednostmi ALT

V študiji NR16071 so randomizirani bolniki s HCV, ki so imeli normalne vrednosti ALT, prejeli peginterferon alfa-2a v odmerku 180 µg na teden in 800 mg zdravila Copegus na dan 24 ali 48 tednov, ki jim je sledilo 24-tedensko obdobje sledenja brez zdravljenja ali 72 tednov v skupini brez zdravljenja. Trajni virološki odziv, o katerem so poročali v skupinah bolnikov te študije je bil podoben kot v primerljivih skupinah bolnikov študije NV15942.

Otroci in mladostniki

V raziskovalčevi študiji CHIPS (Chronic Hepatitis C International Pediatric Study) so 65 otrok in mladostnikov (starih 6 do 18 let) s kronično okužbo s HCV zdravili s peginterferonom alfa-2a 100 µg/m² subkutano enkrat na teden in ribavirinom 15 mg/kg/dan 24 tednov (genotipa 2 in 3) ali 48 tednov (drugi genotipi). Preliminarni in omejeni podatki o varnosti niso pokazali očitne razlike glede na znan varnostni profil te kombinacije pri odraslih s kronično okužbo s HCV, pomembno pa je, da niso poročali o potencialnem vplivu na rast. Izsledki o učinkovitosti so podobni tistim, ki so jih opazili pri odraslih.

Bolniki, sočasno okuženi s HIV in HCV

Virološki odzivi bolnikov, zdravljenih s kombinacijo zdravila Copegus in peginterferona alfa-2a, so v povezavi z genotipom in virusnim bremenom pred začetkom zdravljenja za bolnike, okužene s HCV in HIV, prikazani v preglednici 13.

Preglednica 13 Trajni virološki odziv v povezavi z genotipom in virusnim bremenom pred začetkom zdravljenja po kombiniranem zdravljenju z zdravilom Copegus in peginterferonom alfa-2a pri bolnikih, okuženih s HIV in HCV			
Študija NR15961			
	Interferon alfa-2a 3 mio i.e. in Copegus 800 mg 48 tednov	Peginterferon alfa-2a 180 µg in placebo 48 tednov	Peginterferon alfa-2a 180 µg in Copegus 800 mg 48 tednov
Vsi bolniki	12 % (33/285)*	20 % (58/286)*	40 % (116/289)*
Genotip 1	7 % (12/171)	14 % (24/175)	29 % (51/176)
Nizko virusno breme	19 % (8/42)	38 % (17/45)	61 % (28/46)
Visoko virusno breme	3 % (4/129)	5 % (7/130)	18 % (23/130)
Genotip 2-3	20 % (18/89)	36 % (32/90)	62 % (59/95)
Nizko virusno breme	27 % (8/30)	38 % (9/24)	61 % (17/28)

Visoko virusno breme	17 % (10/59)	35 % (23/66)	63 % (42/67)
----------------------	--------------	--------------	--------------

Nizko virusno breme = ≤ 800.000 i.e./ml; visoko virusno breme = > 800.000 i.e./ml

* peginterferon alfa-2a 180 μ g + zdravilo Copegus 800 mg v primerjavi z interferonom alfa-2a 3 mio i.e. + zdravilo Copegus 800 mg: razmerje obetov (95 % CI) = 5,40 (3,42 do 8,54), p-vrednost (stratificiran Cochran-Mantel-Haenszlov test) = $< 0,0001$;

* peginterferon alfa-2a 180 μ g + zdravilo Copegus 800 mg v primerjavi s Pegasysom 180 μ g: razmerje obetov (95 % CI) = 2,89 (1,93 do 4,32), p-vrednost (stratificiran Cochran-Mantel-Haenszlov test) = $< 0,0001$;

* Interferon alfa-2a 3 mio i.e. + zdravilo Copegus 800 mg v primerjavi s peginterferonom alfa-2a 180 μ g: razmerje obetov (95 % CI) = 0,53 (0,33 do 0,85), p-vrednost (stratificiran Cochran-Mantel-Haenszlov test) = $< 0,0084$.

V študiji NV18209 so pri bolnikih sookuženih s HCV- genotipom I in HIV primerjali zdravljenje s peginterferonom alfa-2a 180 μ g/teden in zdravilom Copegus ali v odmerku 800 mg ali 1000 mg (< 75 kg)/1200 mg ≥ 75 kg na dan, ki je trajalo 48 tednov. Študija ni bila zasnovana, da bi obravnavala učinkovitost. Varnostna profila pri obeh skupinah z zdravilom Copegus sta bila skladna z znanim varnostnim profilom zdravljenja s kombinacijo peginterferona alfa-2a in zdravila Copegus. Med profiloma prav tako niso opazili bistvenih razlik, razen manjšega povečanja anemije v skupini z visokimi odmerki zdravila Copegus.

Ribavirin v kombinaciji z interferonom alfa-2a

Terapevtsko učinkovitost interferona alfa-2a samega ali danega v kombinaciji s peroralnim ribavirinom so primerjali v kliničnih preskušanih naivnih (predhodno nezdravljenih) bolnikov in bolnikov, pri katerih se je bolezen ponovno pojavila, ki so imeli virološko, biokemično in histološko potrjen kronični hepatitis C. Šest mesecev po koncu zdravljenja so ocenili trajni biokemični in virološki odziv ter histološko izboljšanje.

Pri bolnikih, pri katerih je prišlo do relapsa (M23136, n = 99), so opazili statistično značilno 10-kratno zvišanje (s 4 % na 43 %; $p < 0,01$) trajnega virološkega in biokemičnega odziva. Ugoden profil kombiniranega zdravljenja se je odražal tudi v stopnji odziva glede na HCV genotip ali virusno breme ob začetku zdravljenja. Pri kombinaciji je bila stopnja trajnega odziva pri bolnikih s HCV-genotipom 1 28-%, pri monoterapiji z interferonom pa 0-%. Pri bolnikih s HCV-genotipom ne-1 je bila stopnja trajnega odziva v kombinaciji 58-%, pri monoterapiji z interferonom pa 8-%. Histološko izboljšanje je bilo boljše pri kombiniranem zdravljenju. Izsledki objavljene majhne študije predhodno nezdravljenih bolnikov (n = 40) so podprli kombinirano zdravljenje interferona alfa (3 mio i. e. trikrat na teden) in ribavirinom (monoterapija 6 %, kombinirano zdravljenje 48 %, $p < 0,04$).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Ribavirin se po peroralnem zaužitju enkratnega odmerka zdravila Copegus hitro absorbira (srednji $T_{max} = 1$ do 2 uri). Srednja končna razpolovna doba izločanja ribavirina po enkratnem odmerku zdravila Copegus je od 140 do 160 ur. Podatki iz literature o ribavirinu kažejo, da je absorpcija obsežna in da se 10 % radioaktivno označenega ribavirina izloči z blatom. Vendar pa je biološka uporabnost približno 45- do 65-%, verjetno vzrok za to je presnova prvega prehoda. Med odmerkom in AUC_{0-t} je po enkratnem odmerku od 200 do 1.200 mg ribavirina približno linearna povezava. Srednji navidezni očistek peroralnega ribavirina po enkratnem 600-mg odmerku zdravila Copegus je od 22 do 29 l/uro (6,1 do 8,1 ml/s). Volumen porazdelitve po zaužitju zdravila Copegus je približno 4.500 l. Ribavirin se ne veže na plazemske proteine.

Po enkratnem peroralnem odmerku zdravila Copegus je ribavirin pokazal visoko farmakokinetično variabilnost znotraj posameznih bolnikov in med njimi (variabilnost znotraj bolnikov ≤ 25 % za AUC in C_{max}), kar je verjetno posledica obsežne presnove prvega prehoda in prenosa v okviru in zunaj krvnega prostora.

Prenos ribavirina v neplazemske predele so najbolj obsežno proučevali pri rdečih celicah. Ugotovili so, da poteka primarno prek ekvilibrativnega nukleozidnega prenašalca tipa e_s. Ta tip prenašalca je prisoten na skoraj vseh tipih celic in je lahko vzrok velikemu porazdelitvenemu volumnu ribavirina. Razmerje med koncentracijami ribavirina v celotni krvi in koncentracijami ribavirina v plazmi znaša

približno 60 : 1. Višek ribavirina v celotni krvi je v obliki ribavirin nukleotidov, ki se nahajajo znotraj eritrocitov.

Ribavirin ima dve poti presnove: pot reverzibilne fosforilacije in pot degradacije, ki vključuje deribozilacijo in amidno hidrolizo, s katero nastane triazolkarboksi kislinski presnovek. Ribavirin in njegov triazolkarboksiamid ter triazolkarboksilni kislinski presnovki se izločajo tudi prek ledvic.

Na osnovi zapisanih podatkov se po večkratnem odmerjanju ribavirin obsežno kopiči v plazmi v razmerju AUC_{12ur} , ki je pri večkratnih odmerkih šestkrat večje kakor pri enkratnem odmerku. Po peroralnem odmerku 600 mg dvakrat na dan je bilo stanje dinamičnega ravnovesja doseženo v približno 4 tednih. Srednje plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja so bile približno 2200 ng/ml. Po prekinitvi odmerjanja je razpolovna doba znašala približno 300 ur, kar je verjetno odraz počasnega izločanja iz neplazemskih predelov.

Učinek hrane: Biološka uporabnost enkratnega peroralnega 600-mg odmerka zdravila Copegus je narasla s sočasnim uživanjem obroka, bogatega z maščobami. Parametri izpostavljenosti ribavirina $AUC_{(0-192h)}$ in C_{max} so bili povečani (AUC za 42 %, C_{max} pa za 66 %), ko so zdravilo Copegus jemali z zajtrkom, ki je vseboval veliko maščob v primerjavi z jemanjem na tešče. Klinični pomen rezultatov raziskave enkratnega odmerjanja ni znan. Izpostavljenost ribavirina po večkratnem odmerjanju in skupnem jemanju s hrano je bila primerljiva pri bolnikih, ki so prejeli peginterferon alfa-2a in zdravilo Copegus ali interferon alfa-2b in ribavirin. Ribavirin je priporočljivo jemati skupaj s hrano, zato da dosežemo optimalno plazemsko koncentracijo.

Delovanje ledvic: Navidezni očistek ribavirina se zniža pri bolnikih s kreatininskim očistkom $\leq 0,83$ ml/s, vključno z bolniki s končno ledvično odpovedjo na kronični hemodializi, s približno 30 % nižjimi vrednostmi, kot pri bolnikih z normalno ledvično funkcijo. V majhni študiji je bila izpostavljenost ribavirinu v plazmi (AUC) 20 do 30 % večja pri bolnikih z zmerno ali hudo ledvično okvaro (kreatininski očistek $\leq 0,83$ ml/s), ki so prejeli zmanjšane dnevne odmerke 600 mg ali 400 mg zdravila Copegus, kot pri bolnikih z normalno ledvično funkcijo (kreatininski očistek $> 1,33$ ml/s), ki so prejeli standardni odmerek zdravila Copegus. Bolniki s končno ledvično odpovedjo na kronični hemodializi, ki so prejeli 200-mg dnevne odmerke zdravila Copegus, so imeli približno 20 % manjšo povprečno izpostavljenost ribavirinu (AUC), kot je bila določena pri bolnikih z normalno ledvično funkcijo, ki so prejeli standardni odmerek 1000/1200 mg zdravila Copegus na dan. Ribavirin se iz plazme odstranjuje s hemodializo z ekstrakcijskim deležem približno 50 %, vendar se zaradi velikega volumna distribucije ribavirina, pomembne količine ribavirina s hemodializo iz telesa ne odstranijo učinkovito. Pri bolnikih z zmerno in hudo ledvično okvaro, ki so prejeli odmerke, ki so jih ocenjevali v tej študiji, so opazili povečan delež neželenih učinkov.

Glede na farmakokinetično modeliranje in simulacijo je priporočljivo prilagoditi odmerek pri bolnikih s pomembno okvaro ledvic (glejte poglavje 4.2). Za te prilagojene odmerke se pričakuje, da zagotavljajo plazemske izpostavljenosti ribavirinu primerljive tistim, ki so dosežene pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic, ki so prejeli standardni odmerek zdravila Copegus. Večina priporočenih odmerkov je bila pridobljena iz farmakokinetičnega modeliranja in simulacije in ni bila proučena v kliničnih raziskavah.

Delovanje jeter: Farmakokinetika ribavirina po enkratnem odmerku pri bolnikih z blago, srednjo ali hudo jetrno disfunkcijo (Child-Pugh, stopnja A, B ali C) je podobna normalni farmakokinetiki pri kontrolnih preizkušancih.

Uporaba pri bolnikih, starejših od 65 let: Posebnih farmakokinetičnih ocen za starejše bolnike niso opravili. V objavljeni populacijski farmakokinetični raziskavi pri kinetiki ribavirina starost ni bila pomembna. Odločujoči dejavnik je bilo delovanje ledvic.

Bolniki, mlajši od 18 let: Glejte SmPC zdravil, ki so indicirana za uporabo v kombinaciji z zdravilom Copegus za to populacijo. Opravljene farmakokinetične analize za zdravilo Copegus niso vključevale bolnikov, mlajših od 18 let.

Populacijska farmakokinetika: Analizo farmakokinetike populacije so izvedli z uporabo vrednosti plazemskih koncentracij iz petih kliničnih preskušanj. Telesna masa in rasa sta bili statistično značilni kovarianti v modelu očistka, klinično pomemben pa je bil le učinek telesne mase. Očistek se je povečal kot funkcija telesne mase; v razponu telesne mase od 44 do 155 kg naj bi se spreminjal od 17,7 do 24,8 l/h. Očistek kreatinina (v vrednosti 34 ml/min) ni vplival na očistek ribavirina.

Prenos v semensko tekočino: Raziskovali so prenašanje ribavirina v semensko tekočino. Koncentracije ribavirina v semenski tekočini so približno dvakrat višje v primerjavi s koncentracijami v serumu. Kljub temu so ugotovili, da je bila sistemska izpostavljenost partnerke po spolnem odnosu s partnerjem, ki se zdravi, zelo omejena, v primerjavi s terapevtskimi koncentracijami ribavirina v plazmi.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Ribavirin se je izkazal kot embriotoksičen in teratogen pri vseh živalskih vrstah, pri katerih so opravili ustrezne raziskave že v odmerkih, ki so bistveno manjši od priporočenih odmerkov pri ljudeh. Opazili so malformacije lobanje, neba, oči, čeljusti, okončin, okostja in gastrointestinalnega trakta. S stopnjevanjem odmerka se je pogostnost in resnost teratogenih učinkov večala. Preživetje zarodkov in mladičev je bilo zmanjšano.

Primarni cilj toksičnega delovanja ribavirina pri raziskavah pri živalih, vključno z raziskavami na psih in opicah, so bili eritrociti. Kmalu po začetku dajanja zdravila se je pojavila anemija, ki pa se je po prekinitvi zdravljenja hitro uredila. Hipoplastično anemijo so opazili v raziskavi subkroničnosti le pri podganah v visokem odmerku 160 mg/kg/dan.

Pri raziskavah večkratnega odmerjanja ribavirina pri glodalcih, raziskavah toksičnosti ribavirina pri psih ter prehodnih raziskavah subkronične toksičnosti pri opicah so opazili zmanjšano število levkocitov, limfocitov ali obojega. Pri raziskavah večkratnega odmerjanja ribavirina so pri podganah ugotovili izčrpanje limfatičnega tkiva priželjca in od priželjca odvisnih delov vranice (periaternalni limfatični ovoji, bela pulpa) ter mezenteričnih bezgavk. V raziskavah večkratnega odmerjanja ribavirina pri psih so ugotovili povečano dilatacijo ali nekrozo črevesnih kript duodenuma ter kronično vnetje tankega črevesa in erozije črevnice.

V raziskavah večkratnega odmerjanja pri miših z namenom ugotoviti, ali ribavirin povzroča neželene učinke na testise in spermo, so opazili anomalije v spermi, ki so se pojavile v odmerkih, bistveno manjših od terapevtskih odmerkov. Po prekinitvi zdravljenja je po enem do dveh spermatogenih ciklih prišlo do popolnega okrevanja od neželenih učinkov na testise, ki jih je povzročil ribavirin.

Raziskave genotoksičnosti so pokazale, da ima ribavirin nekatere genotoksične učinke. Ribavirin je bil v *in vitro* testu transformacije aktiven. Genotoksično aktivnost so opazili v *in vivo* mikronukleusnih testih pri miših. Glavni letalni test pri podganah je bil negativen, kar nakazuje, da se mutacije pri podganah, če so se pojavile, niso prenašale prek moških gamet. Ribavirin lahko pri ljudeh deluje karcinogeno.

Dajanje kombinacije ribavirina in peginterferona alfa-2a pri opicah ni povzročilo nobenih nepričakovanih neželenih učinkov. Največja sprememba, povezana z zdravljenjem, je bila reverzibilna blaga do srednja anemija, katere resnost je bila večja, kakor bi jo povzročilo posamezno zdravilo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablet:

- koruzni škrob, predgelirani,
- natrijev karboksimetilškrob (tipa A),
- mikrokristalna celuloza,

- koruzni škrob,
- magnezijev stearat.

Filmska obloga:

- hipromeloza,
- smukec,
- titanov dioksid (E171),
- železov oksid, rumen (E172),
- železov oksid, rdeč (E172),
- etilceluloza (vodna disperzija),
- triacetin.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Copegus je na voljo v polietilenskih vsebnikih visoke gostote (HDPE) z za otroke varno zaporko iz propilena. Vsebnik vsebuje 28, 42, 112 ali 168 tablet. Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Roche farmacevtska družba d.o.o., Vodovodna cesta 109, 1000 Ljubljana

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/03/00420/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 14. 4. 2003

Datum zadnjega podaljšanja: 13. 3. 2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

16. 1. 2015