

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Copegus, 400 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 400 mg rybawiryny (*Ribavirinum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Czerwonobrazowa płaska owalna tabletki powlekana (z napisem RIB 400 po jednej stronie i ROCHE po drugiej).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Copegus, w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, jest wskazany w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Terapię powinien rozpocząć i nadzorować wyłącznie lekarz mający doświadczenie w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C.

W czasie stosowania produktu leczniczego Copegus z innymi produktami leczniczymi w terapii wirusowego zapalenia wątroby typu C należy zapoznać się z informacjami zawartymi w ChPL tych produktów leczniczych.

Sposób podawania

Tabletki powlekane produktu Copegus należy podawać doustnie w trakcie posiłku, w dwóch dawkach podzielonych (rano i wieczorem). Ze względu na to, że rybawiryna może działać teratogenicznie, nie należy tabletek łamać ani kruszyć. Ponieważ produkt Copegus jest dostępny również w postaci tabletek 200 mg, nie ma potrzeby dzielenia lub przecinania tabletek 400 mg na pół.

Dawkowanie

Dawkę produktu leczniczego Copegus ustala się na podstawie masy ciała pacjenta, genotypu wirusa HCV oraz produktu leczniczego, który stosuje się w skojarzeniu z produktem Copegus (patrz tabela 1). Tabletki produktu leczniczego Copegus należy podawać doustnie, codziennie, w dwóch podzielonych dawkach (rano i wieczorem) z posiłkiem.

Tabela 1. Zalecenia dotyczące dawkowania produktu leczniczego Copegus w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi		
Produkt leczniczy stosowany w leczeniu skojarzonym	Dawka dobową Copegus	Liczba tabletek 200 mg lub 400 mg
Leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym	<75 kg = 1000 mg	5 × 200 mg (2 tabletki rano i 3 wieczorem)
	≥75 kg = 1200 mg	6 × 200 mg (3 tabletki rano i 3 wieczorem)
PegIFN alfa-2a z lekami o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym	<75 kg=1000 mg	5 × 200 mg (2 tabletki rano i 3 wieczorem)
	≥75 kg = 1200 mg	6 × 200 mg (3 tabletki rano i 3 wieczorem)
PegIFN alfa 2a bez leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym	Genotyp 2/3, pacjenci leczeni po raz pierwszy Genotyp 2/3/4, pacjenci z współzakażeniem HIV	
	800 mg	4 × 200 mg (2 tabletki rano i 2 wieczorem) lub 2 × 400 mg (1 tabletka rano i 1 wieczorem)
	Genotyp 1/4 Genotyp 2/3, pacjenci ponownie leczeni Genotyp 1, pacjenci z współzakażeniem HIV	
	<75 kg = 1000 mg	5 × 200 mg (2 tabletki rano i 3 wieczorem)
	≥75 kg = 1200 mg	6 × 200 mg (3 tabletki rano i 3 wieczorem)
IFN alfa 2a bez leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym	<75kg=1000 mg	5 × 200 mg (2 tabletki rano i 3 wieczorem)
	≥75 kg = 1200 mg	6 × 200 mg (3 tabletki rano i 3 wieczorem)
PegIFN alfa-2b z lekami o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym lub bez nich	<65 kg = 800 mg	4 × 200 mg (2 tabletki rano i 2 wieczorem) lub 2 × 400mg (1 tabletka rano i 1 wieczorem)
	65-80 kg = 1000 mg	5 × 200 mg (2 tabletki rano i 3 wieczorem)
	81-105 kg = 1200 mg	6 × 200 mg (3 tabletki rano i 3 wieczorem)
	>105 kg = 1400 mg	7 × 200 mg (3 tabletki rano i 4 wieczorem)

Długość leczenia

Długość leczenia zależy od produktu leczniczego stosowanego w skojarzeniu z produktem leczniczym Copegus oraz może zależeć od kilku czynników zależnych od pacjenta lub od wirusa, w tym od genotypu, występującego jednocześnie zakażenia, wcześniej stosowanego leczenia, odpowiedzi na leczenie.

Należy zapoznać się z ChPL produktów stosowanych w skojarzeniu z produktem leczniczym Copegus.

Modyfikowanie dawki leku z powodu działań niepożądanych

Modyfikacja dawki produktu Copegus zależy od produktów leczniczych stosowanych w leczeniu

skojarzonym. Jeśli u pacjenta wystąpi ciężkie działanie niepożądane związane z rybawiryną, dawkę rybawiryny należy zmniejszyć, albo – jeśli to wskazane – przerwać leczenie, aż do czasu ustąpienia lub zmniejszenia się nasilenia tego działania niepożądanego. W Tabeli 2 zamieszczono wskazówki dotyczące modyfikacji dawki lub zaprzestania terapii, biorąc pod uwagę stężenie hemoglobiny oraz stan serca u pacjenta.

Tabela 2. Zalecenia dotyczące modyfikacji dawkowania u pacjentów z niedokrwistością wywołaną leczeniem		
Parametry laboratoryjne	Zmniejszenie dawki produktu Copegus do [1] lub [2], jeśli	Odstawienie produktu Copegus, jeśli
stężenie hemoglobiny u pacjenta bez choroby serca	<10 g/dl	<8,5 g/dl
stężenie hemoglobiny u pacjenta ze stabilną chorobą serca	zmniejszy się o ≥ 2 g/dl w dowolnym 4-tygodniowym okresie leczenia (stałe zmniejszenie dawki)	wyniesie <12 g/dl pomimo 4-tygodniowego leczenia zmniejszoną dawką

[1] U pacjentów otrzymujących dawkę 1000 mg (<75 kg) lub 1200 mg (>75 kg), dawkę produktu Copegus należy zmniejszyć do 600 mg/dobę (podawanie 1 tabletki 200 mg rano i 2 tabletek 200 mg lub 1 tabletki 400 mg wieczorem). Jeśli zaburzenie ustąpi, Copegus należy podawać w dawce 600 mg/dobę, a dalsze zwiększanie dawki do 800 mg/dobę zależy od decyzji lekarza prowadzącego leczenie. Nie zaleca się jednak powrotu do większych dawek.

[2] U pacjentów otrzymujących dawkę 800 mg (<65 kg), 1000 mg (65-80 kg), 1200 mg (81-105 kg) lub 1400 mg (>105 kg), najpierw należy zmniejszyć dawkę o 200 mg/dobę (z wyjątkiem pacjentów otrzymujących 1400 mg, u których dawkę należy zmniejszyć o 400 mg/dobę). W razie konieczności należy po raz drugi zmniejszyć dawkę o 200 mg/dobę. Pacjenci, u których dawkę produktu Copegus zmniejszono do 600 mg/dobę otrzymują 1 tabletkę 200 mg rano i 2 tabletki 200 mg wieczorem.

Przed rozpoczęciem leczenia należy zapoznać się z ChPL peginterferonu alfa lub interferonu alfa, aby uzyskać informacje odnośnie zmiany dawki i (lub) przerwania leczenia jeśli wystąpią poważne działania niepożądane związane z tymi produktami leczniczymi.

Szczególne grupy pacjentów

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Zalecane dawkowanie rybawiryny (dostosowane do masy ciała z uwzględnieniem granicznej masy ciała 75 kg) powoduje zwiększenie stężenia rybawiryny w osoczu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Całkowitą dawkę dobową produktu Copegus należy zmniejszyć u pacjentów z klirensiem kreatyniny mniejszym niż lub równym 50 ml/min, jak to przedstawiono w tabeli 3 (patrz również punkt 5.2).

Tabela 3. Modyfikacja dawki w zaburzeniach czynności nerek	
Klirens kreatyniny	Dawka produktu Copegus (dobowa)
Od 30 do 50 ml/min	stosowanie dawek 200 mg i 400 mg na przemian co drugi dzień
Mniejszy niż 30 ml/min	200 mg/dobę
Hemodializa	200 mg/dobę

Leczenie należy rozpoczynać (lub kontynuować, jeśli zaburzenia czynności nerek pojawiają się w czasie terapii) ze szczególną ostrożnością oraz wnikliwym monitorowaniem stężenia hemoglobiny. W czasie całego okresu leczenia może być konieczne podejmowanie odpowiednich działań korygujących (patrz punkt 4.4).

Jeśli wystąpią ciężkie działania niepożądane lub zaburzenia parametrów laboratoryjnych, produkt Copegus należy odstawić do czasu ustąpienia lub zmniejszenia nasilenia działań niepożądanych. Jeśli objawy nietolerancji utrzymują się po ponownym rozpoczęciu stosowania produktu Copegus, terapię należy przerwać. Dane na temat stosowania u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek nie są dostępne.

Pacjenci z niewydolnością wątroby. Czynność wątroby nie wpływa na farmakokinetykę rybawiryny (patrz punkt 5.2). U pacjentów z niewydolnością wątroby nie ma zatem konieczności modyfikacji dawki produktu Copegus.

Pacjenci w wieku powyżej 65 lat. Nie zaobserwowano istotnych zależności między wiekiem pacjentów a farmakokinetyką rybawiryny. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Copegus konieczne jest jednak zbadanie czynności nerek, podobnie jak u pacjentów młodszych.

Pacjenci w wieku poniżej 18 lat. Nie zaleca się stosowania produktu Copegus u dzieci i młodzieży (<18 lat) z uwagi na niewystarczające dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w terapii skojarzonej z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C. U dzieci i młodzieży (w wieku 6-18 lat) dostępne są tylko ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a. Decyzję o zastosowaniu produktu Copegus u dzieci należy w każdym przypadku podjąć po ocenie stosunku korzyści leczenia do jego ryzyka (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

Produkt Copegus jest przeciwwskazany w następujących sytuacjach:

- nadwrażliwość na rybawirynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- okres ciąży (patrz punkt 4.4); nie należy rozpoczynać stosowania produktu Copegus u kobiet przed uzyskaniem negatywnego wyniku próby ciążowej;
- okres karmienia piersią (patrz punkt 4.6);
- rozpoznana w przeszłości ciężka choroba serca, w tym niestabilna lub niedostatecznie kontrolowana choroba serca występująca w okresie 6 miesięcy poprzedzających leczenie;
- hemoglobinopatie (np. talasemia, niedokrwistość sierpowatokrwinkowa).

Przed rozpoczęciem leczenia należy zapoznać się również z przeciwwskazaniami zamieszczonymi w ChPL produktów leczniczych stosowanych w skojarzeniu z produktem Copegus.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie należy stosować produktu leczniczego Copegus w monoterapii.

Leczenie skojarzone rybawiryną i (peg)interferonem alfa.

Z leczeniem skojarzonym rybawiryną oraz (peg)interferonem alfa związanych jest kilka ciężkich działań niepożądanych, w tym:

- ciężkie zaburzenia psychiczne i zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego (takie jak depresja, myśli samobójcze, próby samobójcze, zachowania agresywne)
- ciężkie zaburzenia wzroku
- zaburzenia zębów i okołozębowe
- zahamowanie wzrostu u dzieci i młodzieży, u niektórych pacjentów nieodrwalne.

Przed rozpoczęciem leczenia należy zapoznać się z ChPL stosowanego (peg)interferonu alfa w celu uzyskania szczegółowych zaleceń dotyczących monitorowania i postępowania w przypadku pojawienia się działań niepożądanych.

Ryzyko działania teratogennego. patrz punkt 4.6.

Przed rozpoczęciem leczenia należy dokładnie poinformować pacjenta o teratogennym działaniu rybawiryny, o konieczności stałego stosowania skutecznej antykoncepcji, o możliwości niezadziałania metod antykoncepcyjnych i potencjalnym zagrożeniu dla ciąży, jeśli rozpocznie się ona w trakcie leczenia rybawiryną. Laboratoryjne metody kontrolowania ciąży – patrz Badania laboratoryjne.

Rakotwórczość. Rybawiryna działała mutagennie w niektórych testach genotoksyczności *in vivo* i *in vitro*. Nie można wykluczyć działania rakotwórczego rybawiryny (patrz punkt 5.3).

Hemoliza i układ sercowo-naczyniowy. Zmniejszenie stężenia hemoglobiny do <10 g/dl obserwowano u mniej niż 15% pacjentów leczonych przez 48 tygodni produktem Copegus w dawce 1000 lub 1200 mg w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a. W przypadku terapii skojarzonej z interferonem alfa-2a odsetek ten sięgał 19%, a gdy produkt Copegus w dawce 800 mg był podawany w terapii skojarzonej z peginterferonem alfa-2a przez 24 tygodnie - 3% pacjentów. Ryzyko rozwoju niedokrwistości jest wyższe u kobiet. Mimo że rybawiryna nie działa bezpośrednio na układ sercowo-naczyniowy, niedokrwistość występująca podczas leczenia produktem Copegus może powodować pogorszenie czynności serca i (lub) nasilenie objawów choroby wieńcowej. Dlatego należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania produktu u pacjentów z chorobami serca w wywiadzie. Konieczna jest ocena czynności serca przed rozpoczęciem terapii i monitorowanie stanu klinicznego w jej trakcie. W razie jakichkolwiek objawów pogorszenia należy przerwać leczenie (patrz punkt 4.2). Ścisłe monitorowanie jest konieczne także u chorych z zastoinową niewydolnością serca w wywiadzie, po przebytym zawale mięśnia sercowego i (lub) z zaburzeniami rytmu pracy serca obecnie lub w przeszłości. U pacjentów z uprzednio rozpoznanymi zaburzeniami czynności serca zaleca się badanie elektrokardiograficzne przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia. Zaburzenia rytmu serca (głównie nadkomorowe) zazwyczaj reagują na standardowe leczenie, mogą jednak powodować konieczność przerwania terapii.

Jak podawano w literaturze, pancytopenia i hamowanie czynności szpiku występują w ciągu 3 do 7 tygodni po podaniu rybawiryny i peginterferonu jednocześnie z azatiopryną. Te objawy mielotoksyczności ustępowały w ciągu 4 do 6 tygodni po zaprzestaniu przeciwwirusowego leczenia przeciw HCV stosowanego jednocześnie z azatiopryną i nie nawracały po ponownym rozpoczęciu monoterapii którymkolwiek z tych leków (patrz punkt 4.5).

Zastosowanie produktu Copegus w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u pacjentów z niepowodzeniem uprzedniej terapii, nie było wystarczająco zbadane w przypadku pacjentów, którzy przerwali uprzednią terapię z powodu działań niepożądanych dotyczących układu krwiotwórczego. Lekarze rozważający leczenie w tej grupie pacjentów powinni rozważyć ryzyko i korzyści ponownego leczenia.

Ostra nadwrażliwość. W razie wystąpienia ostrych reakcji nadwrażliwości (np. pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli, reakcja anafilaktyczna) należy natychmiast odstawić produkt Copegus i zastosować odpowiednie leczenie. Przemijająca wysypka nie powoduje konieczności odstawienia leku.

Czynność wątroby. W razie wystąpienia objawów niewyrównanej niewydolności wątroby w trakcie terapii skojarzonej produktem Copegus z innymi produktami leczniczymi należy przerwać leczenie. Leczenie należy przerwać w razie klinicznie znaczącego wzrostu aktywności ALAT, postępującego mimo zmniejszenia dawki lub wraz ze zwiększaniem się stężenia bilirubiny bezpośredniej.

Zaburzenia czynności nerek. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dochodzi do zmiany farmakokinetyki rybawiryny, w wyniku zmniejszenia się klirensu kreatyniny. W związku z tym przed rozpoczęciem leczenia produktem Copegus zaleca się u wszystkich pacjentów zbadanie czynności nerek, przede wszystkim ocenę klirensu kreatyniny. Podczas stosowania leku u pacjentów obserwowano istotne zwiększenie stężenia rybawiryny w osoczu krwi, jeśli stężenie kreatyniny w surowicy wynosiło >2 mg/dl lub klirens kreatyniny wynosił <50 ml/min. Dlatego u tych pacjentów należy modyfikować dawkę produktu Copegus (patrz punkt 4.2 i 5.2). Przez cały okres leczenia należy ściśle monitorować stężenie hemoglobiny, w razie konieczności podejmując odpowiednie działania korygujące (patrz punkt 4.2).

Przeszczepianie narządów. Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu Copegus z peginterferonem alfa-2a u pacjentów z przeszczepioną wątrobą lub innymi narządami. Podczas leczenia peginterferonem alfa-2a w monoterapii lub w skojarzeniu z produktem Copegus notowano odrzucenia przeszczepów wątroby i nerek.

Równoczesne zakażenia HIV i HCV. Należy zapoznać się z odpowiednimi Charakterystykami Produktu Leczniczego leków przeciwretrowirusowych, które są stosowane jednocześnie w leczeniu zakażenia HCV, a zwłaszcza z działaniami niepożądanymi i objawami toksyczności każdego produktu i ewentualną możliwością nakładania się toksyczności rybawiryny i innych produktów leczniczych. W badaniu NR 15961 u pacjentów stosujących jednocześnie stawudynę i interferon z rybawiryną lub bez, częstość zapalenia trzustki i (lub) kwasicy mleczanowej wynosiła 3% (12/398).

Pacjenci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C oraz zakażeniem HIV poddani terapii HAART (ang. Highly Active Anti-Retroviral Therapy) mogą być narażeni na zwiększone ryzyko poważnych działań niepożądanych (np.: kwasica mleczanowa, neuropatia obwodowa, zapalenie trzustki).

U pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV i zaawansowaną marskością wątroby poddawanych terapii HAART może wystąpić również zwiększone ryzyko dekompensacji czynności wątroby i możliwość zgonu podczas leczenia skojarzonego interferonami i produktem Copegus. Zmienne początkowe u pacjentów z marskością wątroby i współistniejącym zakażeniem, które mogą być związane z dekompensacją czynności wątroby, obejmują: zwiększenie stężenia bilirubiny, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej lub zmniejszenie liczby płytek krwi oraz leczenie dydanozyną (ddI). Dlatego należy zachować szczególną ostrożność podając dodatkowo peginterferon alfa-2a i Copegus pacjentom poddawanych terapii HAART (patrz punkt 4.5).

Nie zaleca się równoczesnego stosowania rybawiryny z zydowudyną z powodu zwiększonego ryzyka niedokrwistości (patrz punkt 4.5).

U pacjentów, u których występuje zakażenie HIV i HCV, należy podczas leczenia prowadzić ścisłą obserwację objawów podmiotowych i przedmiotowych dekompensacji czynności wątroby (w tym obrzęków, encefalopatii, krwawienia z żyłaków przełyku, zaburzeń czynności syntetyzujących wątroby; np. w skali Childa-Pugha 7 punktów lub więcej). Na ocenę w skali Childa-Pugha mogą wpływać czynniki związane z leczeniem (zwiększone stężenie bilirubiny pośredniej, zmniejszenie stężenia albumin), a niekoniecznie związane z dekompensacją czynności wątroby. Jeśli u pacjenta nastąpi dekompensacja czynności wątroby, leczenie produktem Copegus w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi należy natychmiast przerwać.

Jednoczesne stosowanie produktu Copegus i dydanozyny nie jest zalecane ze względu na ryzyko toksyczności mitochondrialnej (patrz punkt 4.5) Należy również unikać jednoczesnego stosowania produktu Copegus ze stawudyną, aby ograniczyć ryzyko nakładania się objawów toksyczności mitochondrialnej.

Badania laboratoryjne. Przed rozpoczęciem leczenia u każdego pacjenta należy wykonać standardowy zestaw badań hematologicznych i biochemicznych (morfologię krwi z rozmazem i liczbą płytek, stężenie elektrolitów, glukozy, stężenie kreatyniny w surowicy, próby wątrobowe, stężenie kwasu moczowego). Można rozpocząć terapię produktem Copegus jeśli wyniki badań laboratoryjnych są następujące:

stężenie hemoglobiny ≥ 12 g/dl (u kobiet); ≥ 13 g/dl (u mężczyzn).

Dostępne są tylko ograniczone dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV HCV, gdy liczba limfocytów CD4 jest mniejsza niż 200 komórek/ μ l. Dlatego podczas leczenia pacjentów z małą liczbą limfocytów CD4 należy zachować ostrożność.

Badania laboratoryjne należy powtórzyć po 2 i 4 tygodniach leczenia, a następnie wykonywać je okresowo, zgodnie z praktyką kliniczną.

Kobiety w wieku rozrodczym przez cały okres leczenia i 4 miesiące po jego zakończeniu powinny rutynowo raz w miesiącu wykonywać standardową próbę ciążową. Partnerki leczonych mężczyzn powinny rutynowo raz w miesiącu wykonywać standardową próbę ciążową przez cały okres leczenia i przez 7 miesięcy po jego zakończeniu.

W czasie leczenia produktem Copegus może zwiększyć się stężenie kwasu moczowego w wyniku hemolizy. Z tego względu należy uważnie obserwować pacjentów zagrożonych rozwojem dny moczanowej.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Badania nad interakcjami dotyczyły stosowania rybawiryny w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a, interferonem alfa-2b i lekami zobojętniającymi sok żołądkowy. W terapii skojarzonej z interferonem alfa-2b lub peginterferonem alfa-2a uzyskiwano podobne stężenia rybawiryny, jak w przypadku podawania samej rybawiryny.

Ze względu na długi okres półtrwania rybawiryny ryzyko interakcji występuje jeszcze przez 2 miesiące po zakończeniu leczenia produktem Copegus (5 okresów półtrwania rybawiryny).

Rezultaty badań *in vitro* z wykorzystaniem preparatów mikrosomalnych z ludzkiej i szczurzej wątroby dowodzą, że izoenzymy cytochromu P450 nie biorą udziału w metabolizmie rybawiryny. Rybawiryna nie hamuje izoenzymów cytochromu P450. W badaniach nad toksycznością nie uzyskano dowodów, że rybawiryna indukuje enzymy wątrobowe. Świadczy to o minimalnym ryzyku interakcji na poziomie cytochromu P450.

Leki zobojętniające. Biodostępność rybawiryny w dawce 600 mg była zmniejszona podczas jednoczesnego podawania z lekami zobojętniającymi zawierającymi magnez, glin i metykon wartość AUC_{0-24} zmniejszyła się o 14%. Możliwe, że w badaniu tym zmniejszenie biodostępności było wynikiem opóźnienia pasażu rybawiryny lub zmienionego pH. Interakcja ta nie jest uważana za klinicznie znaczącą.

Analogi nukleozydów. W badaniach *in vitro* rybawiryna hamowała fosforylację zydowudyny i stawudyny. Kliniczne znaczenie tego odkrycia nie jest znane. Niemniej jednak wskazuje ono na prawdopodobieństwo, że stosowanie produktu Copegus równocześnie z zydowudyną lub stawudyną może prowadzić do zwiększonej wirēmii u pacjentów z HIV. Z tego względu zaleca się ściśle monitorowanie stężenia RNA HIV w surowicy u chorych leczonych produktem Copegus jednocześnie z którymkolwiek z wymienionych leków. W razie wzrostu stężenia RNA HIV, należy rozważyć celowość dalszego podawania produktu Copegus wraz z inhibitorami odwrotnej transkryptazy.

Dydanozyna (ddI). Jednoczesne stosowanie rybawiryny i dydanozyny nie jest zalecane. Narażenie na dydanozynę lub jej aktywny metabolit (5-trójfosforan dideoksyadenozyny) zwiększa się *in vitro* podczas jednoczesnego podawania rybawiryny. Podczas jednoczesnego stosowania rybawiryny zgłaszano śmiertelne przypadki niewydolności wątroby, jak również występowanie neuropatii obwodowej, zapalenia trzustki oraz objawowej kwasicy mleczanowej.

Azatiopryna. Rybawiryna, hamując aktywność dehydrogenazy monofosforanu inozyny, może wpływać na metabolizm azatiopryny, prawdopodobnie prowadząc do nagromadzenia monofosforanu 6-metylotioinozyny (6-MTIMP), co wiąże się z wystąpieniem mieloskyczności u pacjentów leczonych azatiopryną. Należy unikać stosowania produktu Copegus i peginterferonu alfa-2a jednocześnie z azatiopryną. W przypadkach, gdy korzyści z podawania produktu Copegus jednocześnie z azatiopryną uzasadniają ryzyko, podczas jednoczesnego stosowania azatiopryny zaleca się ścisłą kontrolę parametrów hematologicznych, aby rozpoznać objawy mieloskyczności, powodujące konieczność zakończenia leczenia tymi lekami (patrz punkt 4.4).

Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV. U 47 pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV przeprowadzono trwające 12 tygodni badanie farmakokinetyczne, mające na celu ocenę wpływu rybawiryny na procesy fosforylacji wewnątrzkomórkowej niektórych nukleozydowych

inhibitorów odwrotnej transkryptazy (lamiwudyny i zydowudyny lub stawudyny). Nie stwierdzono widocznych oznak interakcji z innymi lekami. Jednak z powodu dużej zmienności przedział ufności był szeroki. Jednoczesne podawanie nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NRTI) nie wydaje się wpływać na narażenie na rybawirynę znajdującą się w osoczu.

Podczas leczenia zakażenia HIV w schemacie zawierającym zydowudynę notowano nasilenie niedokrwistości z powodu zastosowania rybawiryny, jednak nie wyjaśniono mechanizmu powstawania tego zaburzenia. Nie zaleca się równoczesnego stosowania rybawiryny z zydowudyną z powodu zwiększonego ryzyka niedokrwistości (patrz punkt 4.4). Należy wziąć pod uwagę możliwość zastąpienia zydowudyny w skojarzonym schemacie ART, jeśli taki został ustalony. Jest to szczególnie ważne u pacjentów, u których w przeszłości występowała niedokrwistość spowodowana zydowudyną.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Dane przedkliniczne. U wszystkich gatunków zwierząt, u których prowadzono odpowiednie badania, obserwowano znaczne działania teratogenne i (lub) embriotoksyczne rybawiryny podawanej w dawkach znacznie mniejszych niż zalecane u ludzi. Odnotowano przypadki wad rozwojowych czaszki, podniebienia, oczu, żuchwy, kończyn, układu kostnego i przewodu pokarmowego. Występowanie i nasilenie działań teratogennych zwiększało się wraz z dawką leku. Stosowanie rybawiryny związane było ze zmniejszoną przeżywalnością płodów i potomstwa badanych zwierząt.

Pacjentki. Produktu Copegus nie należy stosować u kobiet w ciąży (patrz punkt 4.3 i 4.4). Należy zachować szczególną ostrożność, aby pacjentka uniknęła ciąży. Nie rozpoczynać leczenia przed uzyskaniem ujemnego wyniku próby ciążowej, przeprowadzonej tuż przed planowanym rozpoczęciem terapii produktem Copegus. Każda metoda antykoncepcji może zawieść, z tego względu jest szczególnie ważne, by kobiety w wieku rozrodczym leczone produktem Copegus stosowały skuteczną metodę antykoncepcji przez cały okres leczenia i 4 miesiące po jego zakończeniu. Przez cały ten okres należy także co miesiąc wykonywać rutynowe testy ciążowe. Jeśli mimo to w czasie leczenia lub w ciągu 4 miesięcy po jego zakończeniu pacjentka zajdzie w ciążę, lekarz ma obowiązek poinformować pacjentkę o znaczącym ryzyku działania teratogenne rybawiryny na płód.

Pacjenci i ich partnerki. W celu uniknięcia ciąży u partnerek pacjentów leczonych produktem Copegus, niezbędne jest zachowanie szczególnej ostrożności. Rybawiryna kumuluje się wewnątrz komórek i usuwana jest z organizmu bardzo wolno. W badaniach na zwierzętach stwierdzono, że rybawiryna powoduje zmiany w plemnikach nawet po podaniu w dawkach mniejszych od dawki klinicznej. Nie wiadomo, czy to właśnie rybawiryna zmagazynowana w plemnikach działa teratogenie w zapłodnionych komórkach jajowych. Lekarz musi poinformować pacjenta leczonego produktem Copegus oraz jego partnerkę w wieku rozrodczym o konieczności stosowania przez jedno z nich skutecznej metody antykoncepcji przez cały okres leczenia i przez 7 miesięcy po jego zakończeniu. Konieczne jest uzyskanie ujemnego wyniku próby ciążowej u kobiety przed rozpoczęciem leczenia jej partnera rybawiryną. Jeśli kobieta jest w ciąży, niezbędne jest poinformowanie jej lezonego partnera o konieczności stosowania prezerwatywy w celu uniknięcia wprowadzenia rybawiryny do organizmu partnerki.

Karmienie piersią. Nie wiadomo, czy rybawiryna przenika do mleka u ludzi. Ze względu na ryzyko działań niepożądanych u niemowląt karmionych piersią, przed rozpoczęciem leczenia należy zaprzestać karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Produkt Copegus nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych lub jego wpływ jest nieznaczący. Jednakże wpływ taki może wystąpić, jeśli produkt Copegus stosuje się w skojarzeniu z peginterferonem alfa lub interferonem alfa lub z innymi produktami leczniczymi. Należy zapoznać się także z ChPL produktów leczniczych stosowanych w skojarzeniu z produktem Copegus.

4.8 Działania niepożądane

Istotną kwestią dotyczącą bezpieczeństwa stosowania rybawiryny jest niedokrwistość hemolityczna, występująca w ciągu pierwszych tygodni terapii. Niedokrwistość hemolityczna związana z leczeniem rybawiryną może powodować pogorszenie czynności serca i (lub) nasilenie występującej wcześniej choroby serca. U niektórych pacjentów obserwowano także zwiększenie stężenia kwasu moczowego oraz bilirubiny pośredniej związane z hemolizą (patrz poniżej oraz punkt 4.4).

Opisane w tym punkcie działania niepożądane były zgłaszane w czasie badań klinicznych i (lub) w raportach spontanicznych przede wszystkim wtedy, gdy produkt Copegus stosowano w połączeniu z interferonem alfa-2a lub peginterferonem alfa-2a.

Działania niepożądane notowane u pacjentów otrzymujących produkt Copegus w skojarzeniu z interferonem alfa-2a są takie same jak zgłaszane podczas leczenia produktem Copegus i peginterferonem alfa-2a.

Częstość działań niepożądanych przedstawiono według zmniejszającego się stopnia ciężkości.

Należy zapoznać się z ChPL produktów leczniczych stosowanych w skojarzeniu z produktem Copegus w celu uzyskania informacji na temat dodatkowych działań niepożądanych związanych z tymi produktami.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane, występujące podczas leczenia skojarzonego produktem Copegus i peginterferonem alfa-2a w dawce 180 µg miały nasilenie małe do średniego. Większość z nich udawało się opanować bez konieczności przerwania terapii.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C u pacjentów nieodpowiadających na uprzednie leczenie

Profil bezpieczeństwa stosowania produktu Copegus w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a u pacjentów nieodpowiadających na wcześniejsze leczenie był zasadniczo podobny do profilu u pacjentów wcześniej nieleczonych. Trwające 48 lub 72 tygodni badanie kliniczne, przeprowadzono z udziałem pacjentów nieodpowiadających na wcześniejsze leczenie pegylovanym interferonem alfa-2b z rybawiryną. Przerwano leczenie z powodu działań niepożądanych lub nieprawidłowości stwierdzanych w badaniach diagnostycznych w czasie stosowania peginterferonu alfa-2a i produktu Copegus odpowiednio u 6% i 7% pacjentów leczonych przez 48 tygodni oraz u 12% i 13% pacjentów leczonych 72 tygodnie. Podobnie, u pacjentów z marskością lub w stadium przed marskością, częściej przerywano stosowanie peginterferonu alfa-2a i produktu Copegus podczas leczenia trwającego 72 tygodnie (13% i 15%) niż podczas leczenia trwającego 48 tygodni (6% i 6%). Do badania tego nie rekrutowano pacjentów, którzy przegrali uprzednią terapię pegylovanym interferonem alfa-2b z rybawiryną z powodu toksycznego wpływu na układ krwiotwórczy.

W innym badaniu klinicznym, pacjenci z niepowodzeniem po uprzedniej terapii, z zaawansowanym włóknieniem lub marskością (wskaźnik Ishaka od 3 do 6) i początkową liczbą płytek wynoszącą 50 000/mm³, byli leczeni przez 48 tygodni. Nieprawidłowości stwierdzane w badaniach diagnostycznych dotyczące układu krwiotwórczego podczas pierwszych 20 tygodni badania, obejmowały niedokrwistość (u 26% pacjentów stężenie hemoglobiny <10 g/dl), neutropenię (u 30% ANC <750/mm³), małopłytkowość (u 13% liczba płytek <50 000/mm³) (patrz punkt 4.4).

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C i zespół nabytego niedoboru odporności

U pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV profil kliniczny działań niepożądanych peginterferonu alfa-2a stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną był podobny do obserwowanego u pacjentów zakażonych tylko HCV. U pacjentów ze współistniejącym zakażeniem

HIV-HCV otrzymujących leczenie skojarzone produktem Copegus i peginterferonem alfa-2a zgłaszano następujące działania niepożądane występujące z częstością $\geq 1\%$ do $\leq 2\%$: zwiększenie stężenia kwasu mlekowego (kwasica mleczanowa), grypa, zapalenie płuc, chwiejność emocjonalna, apatia, ból krtaniowo-gardłowy, zapalenie czerwieni wargowej, nabyta lipodystrofia i chromaturia. Leczenie peginterferonem alfa-2a było związane ze zmniejszeniem całkowitej liczby limfocytów CD4 w okresie pierwszych 4 tygodni bez zmniejszenia odsetka limfocytów CD4. Zmniejszenie to było przemijające i ustępowało po zmniejszeniu dawki lub zaprzestaniu terapii. Stosowanie peginterferonu alfa-2a nie miało ujemnego wpływu na wartości kontrolne wirerii HIV podczas leczenia lub w okresie obserwacji po jego zakończeniu. Dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z liczbą limfocytów CD4+ <200 μl (patrz ChPL peginterferonu alfa-2a).

Tabela 4 przedstawia działania niepożądane notowane u pacjentów, którzy otrzymywali produkt leczniczy Copegus głównie w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a lub interferonem alfa-2a.

Tabela 4. Działania niepożądane występujące głównie podczas leczenia skojarzonego produktem Copegus i peginterferonem alfa-2a lub interferonem alfa-2a u pacjentów zakażonych wirusem HCV						
Układ, narząd	Bardzo często $\geq 1/10$	Często $\geq 1/100$ do $<1/10$	Niezbyt często $\geq 1/1000$ do $<1/100$	Rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $<1/1000$	Bardzo rzadko $<1/10\ 000$	Częstość nieznana*
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zakażenie drożdżakowe jamy ustnej, opryszczka	zakażenie dolnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, zakażenie dróg moczowych, zakażenie skóry	zapalenie wsierdza, zapalenie ucha zewnętrznego		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	niedokrwistość, neutropenia	małopłytkowość, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych		pancytopenia	niedokrwistość aplastyczna	wybiórcza aplazja układu czerwono-krwinkowego
Zaburzenia układu immunologicznego			sarkoidoza, zapalenie tarczycy	anafilaksja, toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów	samoistna lub zakrzepowa płamica małopłytkowa	odrzućcie przeszczepu wątroby i nerek, zespół Vogta-Koyanagi-Harada
Zaburzenia endokrynologiczne		niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy	cukrzyca			
Zaburzenia metabolizmu i odżywienia	anoreksja		odwodnienie			

Tabela 4. Działania niepożądane występujące głównie podczas leczenia skojarzonego produktem Copegus i peginterferonem alfa-2a lub interferonem alfa-2a u pacjentów zakażonych wirusem HCV						
Układ, narząd	Bardzo często ≥1/10	Często ≥1/100 do <1/10	Niezbyt często ≥1/1000 do <1/100	Rzadko ≥1/10 000 do <1/1000	Bardzo rzadko <1/10 000	Częstość nieznana*
Zaburzenia psychiczne	depresja, bezsenność	zmiany nastroju, zaburzenia emocjonalne, niepokój, agresja nerwowość, zmniejszenie popędu płciowego	myśli samobójcze, omamy, gniew	samobójstwa, zaburzenia psychotyczne		stan maniakalny, zaburzenia dwubiegunkowe, myśli mordercze
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy, zawroty, zaburzenia koncentracji	zaburzenia pamięci, omdlenia, osłabienie, migrena, niedoczulica, przeczulica dotykowa, parestezje, drżenia, zaburzenia smaku, koszmary nocne, senność	neuropatia obwodowa	śpiączka, drgawki, porażenie nerwu twarzowego	Niedokrwienie mózgu	
Zaburzenia oka		zaburzenia ostrości wzroku, ból oczu, zapalenie oczu, zeskórnienie spojówek	krwotok do siatkówki	neuropatia nerwu wzrokowego, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, zaburzenia naczyniowe siatkówki, retinopatia, owrzodzenie rogówki	utrata wzroku	ciężkie rozwarstwienie siatkówki
Zaburzenia ucha i błędnika		zawroty głowy, ból uszu, szumy uszne	utrata słuchu			
Zaburzenia serca		tachykardia, kołatanie serca, obrzęki obwodowe		zawał mięśnia sercowego, zastoinowa niewydolność serca, dławica, częstoskurcz nadkomorowy, zaburzenia rytmu, migotanie przedsionków, zapalenie osierdzia		

Tabela 4. Działania niepożądane występujące głównie podczas leczenia skojarzonego produktem Copegus i peginterferonem alfa-2a lub interferonem alfa-2a u pacjentów zakażonych wirusem HCV						
Układ, narząd	Bardzo często ≥1/10	Często ≥1/100 do <1/10	Niezbyt często ≥1/1000 do <1/100	Rzadko ≥1/10 000 do <1/1000	Bardzo rzadko <1/10 000	Częstość nieznana*
Zaburzenia naczyniowe		nagłe zaczerwienienia, niedociśnienie	nadciśnienie	krwotok mózgowy, zapalenie naczyń		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	duszność, kaszel	duszność wysiłkowa, krwawienie z nosa, zapalenie nosa i gardła, przekrwienie zatok, przekrwienie błony śluzowej nosa, nieżyt nosa, ból gardła	świszczący oddech	śródmiąższowe zapalenie płuc z zejściem śmiertelnym, zator tętnicy płucnej		
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, nudności, ból brzucha	wymioty, niestrawność, utrudnienie połykania, owrzodzenie jamy ustnej, krwawienia z dziąseł, zapalenie języka, zapalenie jamy ustnej, wzdęcia, zaparcia, suchość błon śluzowych jamy ustnej	krwawienia z przewodu pokarmowego, zapalenie czerwieni warg, zapalenie dziąseł	wrzód trawienny, zapalenie trzustki		Niedokrwienne zapalenie jelit, wrzodziejące zapalenie jelit, pigmentacja języka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			zaburzenia czynności wątroby	niewydolność wątroby, zapalenie dróg żółciowych, stłuszczenie wątroby		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	łysienie, zapalenie skóry, świąd skóry, suchość skóry	wysypka, wzmożone pocenie się, łuszczyca, pokrzywka, wyprysk, zmiany skórne, nadwrażliwość na światło, nocne poty			martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy	

Tabela 4. Działania niepożądane występujące głównie podczas leczenia skojarzonego produktem Copegus i peginterferonem alfa-2a lub interferonem alfa-2a u pacjentów zakażonych wirusem HCV						
Układ, narząd	Bardzo często ≥1/10	Często ≥1/100 do <1/10	Niezbyt często ≥1/1000 do <1/100	Rzadko ≥1/10 000 do <1/1000	Bardzo rzadko <1/10 000	Częstość nieznana*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle mięśni, bóle stawów	ból pleców, zapalenie stawów, osłabienie siły mięśniowej, bóle kości, ból karku, bóle mięśniowo-szkieletowe, skurcze mięśniowe		zapalenie mięśni		rabdomioliza
Zaburzenia nerek i dróg moczowych						zaburzenie czynności nerek, zespół nerczycowy
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		impotencja				
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka, dreszcze, ból, osłabienie, zmęczenie, drażliwość	ból w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, złe samopoczucie, letarg, uderzenia gorąca, wzmożone pragnienie				
Badania diagnostyczne		zmniejszenie masy ciała				
Urazy i zatrucia				przedawkowanie leku		

* notowane po dopuszczeniu produktu do obrotu

Badania laboratoryjne. W badaniach klinicznych, w których stosowano produkt Copegus w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a lub interferonem alfa-2a w większości przypadków nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych powróciły do wartości prawidłowych po dostosowaniu dawki (patrz punkt 4.2).

Podczas terapii peginterferonem alfa-2a w skojarzeniu z produktem Copegus u mniej niż 2% pacjentów wzrastała aktywność AlAT, co oznaczało konieczność dostosowania dawki lub przerwania leczenia.

Objawem toksycznego działania rybawiryny jest hemoliza zależna od dawki leku. Zmniejszenie stężenia hemoglobiny poniżej 10 g/dl obserwowano u nie więcej niż 15 % pacjentów leczonych przez 48 tygodni produktem Copegus w dawce 1000 lub 1200 mg w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a oraz u nie więcej niż 19% pacjentów leczonych skojarzeniem z interferonem alfa-2a. W sytuacji, gdy produkt Copegus w dawce 800 mg był skojarzony z peginterferonem alfa-2a przez 24 tygodnie u 3% pacjentów zanotowano zmniejszenie stężenia hemoglobiny poniżej 10 g/dl. W większości przypadków stężenie hemoglobiny zmniejsza się w początkowym etapie leczenia i stabilizuje się wraz z kompensacyjnym zwiększeniem liczby retikulocytów.

W większości przypadków niedokrwistość, leukopenia i małopłytkowość były umiarkowane (1. stopień według WHO). Zmiany 2. stopnia według WHO dotyczyły wyników badań laboratoryjnych stężenia hemoglobiny (4% pacjentów), liczby krwinek białych (24% pacjentów) i płytek krwi (2% pacjentów). Neutropenię umiarkowaną (całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych: $0,749-0,5 \times 10^9/l$) i ciężką ($<0,5 \times 10^9/l$) obserwowano odpowiednio u 24% (216/887) i 5% (41/887) pacjentów leczonych przez 48 tygodni produktem Copegus w dawce 1000 lub 1200 mg w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a.

U niektórych pacjentów leczenie produktem Copegus w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a lub interferonem alfa-2a powodowało związane z hemolizą zwiększenie stężenia kwasu moczowego i bilirubiny pośredniej, a nieprawidłowe wartości wracały do poziomu wyjściowego w ciągu 4 tygodni po zakończeniu leczenia. W rzadkich przypadkach (2/755) występowały równocześnie objawy kliniczne (ostry napad dny moczanowej).

Wyniki badań laboratoryjnych u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV HCV

Chociaż objawy hematologiczne, takie jak neutropenia, trombocytopenia i niedokrwistość występowały częściej u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV HCV, większość z nich można było opanować przez modyfikację dawkowania lub stosowanie czynników wzrostowych, rzadko trzeba było przedwcześnie zakończyć leczenie. Obserwowano zmniejszenie ANC (ang. absolute neutrophil count - całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych) poniżej 500 komórek/mm^3 u 13% pacjentów otrzymujących peginterferon alfa-2a w monoterapii oraz u 11% otrzymujących leczenie skojarzone z rybawiryną. Zmniejszenie liczby płytek krwi poniżej 50 000/mm^3 stwierdzono u 10% pacjentów otrzymujących peginterferon alfa-2a w monoterapii oraz 8% otrzymujących leczenie skojarzone z rybawiryną. Niedokrwistość (stężenie hemoglobiny $<10 \text{ g/dl}$) obserwowano u 7% i 14% pacjentów leczonych peginterferonem alfa-2a odpowiednio w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych nie obserwowano przypadków przedawkowania produktu Copegus. U osób, które przyjmowały dawki czterokrotnie wyższe niż dawki maksymalnie zalecane, obserwowano hipokalcemię i hipomagnezemię. W wielu tych przypadkach rybawiryna była podawana dożylnie. Objętość dystrybucji rybawiryny jest duża i dlatego hemodializa nie jest skuteczna w usuwaniu znaczących ilości rybawiryny.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa terapeutyczna: nukleozydy i nukleotydy (bez inhibitorów odwrotnej transkryptazy). Kod ATC: J05A P01

Mechanizm działania. Rybawiryna jest syntetycznym analogiem nukleozydu o potwierdzonym w badaniach *in vitro* działaniu przeciwko niektórym wirusom RNA i DNA. Nie wiadomo jaki jest mechanizm przeciwwirusowego działania rybawiryny na HCV.

Poziom HCV-RNA maleje w sposób dwufazowy u pacjentów chorych na zapalenie wątroby typu C leczonych peginterferonem alfa-2a w dawce 180 µg. Pierwsza faza spadku występuje w 24 do 36 godzin po podaniu pierwszej dawki peginterferonu alfa-2a i następuje po niej druga faza spadku, która u pacjentów, którzy osiągają trwałą odpowiedź wirusologiczną trwa przez następnych 4 do 16 tygodni. Produkt Copegus nie ma żadnego znaczącego wpływu na początkową kinetykę wirusa przez pierwszych 4 do 6 tygodni u pacjentów poddawanych terapii skojarzonej z peginterferonem alfa-2a lub interferonem alfa.

Doustna postać rybawiryny wykorzystana w monoterapii przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C była obiektem kilku badań klinicznych. Badania te wykazały, że monoterapia rybawiryną nie prowadzi do eliminacji wirusa zapalenia wątroby (HCV-RNA) z surowicy ani do poprawy wyników badania histologicznego wątroby po 6 do 12 miesięcy leczenia i kolejnych 6 miesięcy po jego zakończeniu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Produkt Copegus w skojarzeniu z lekami o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA)

Należy zapoznać się z ChPL odpowiednich działających bezpośrednio przeciwwirusowo leków stosowanych z produktem Copegus, w celu uzyskania pełnego opisu danych klinicznych takiego skojarzenia. W niniejszej Charakterystyce Produktu Leczniczego opisano jedynie użycie produktu Copegus z (peg)interferonem.

Produkt Copegus w leczeniu skojarzonym z peginterferonem alfa-2a

Możliwość prognozowania odpowiedzi na leczenie

Patrz .Charakterystyka Produktu Leczniczego peginterferonu alfa-2a.

Wyniki badań u pacjentów wcześniej nieleczonych

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Copegus w terapii skojarzonej z peginterferonem alfa-2a oceniano w dwóch głównych badaniach (NV15801 i NV15942), w których w sumie brało udział 2405 pacjentów. Badaniem objęto pacjentów nieleczonych wcześniej interferonem, z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C, potwierdzonym przez wykrywalne poziomy HCV-RNA, podwyższoną aktywnością ALAT oraz wynikami biopsji wątroby wskazującymi na przewlekłe zapalenie wątroby typu C. Do badania NR 15961 zakwalifikowano tylko pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV (patrz tabela 13). Pacjenci ci byli w fazie stabilnej zakażenia HIV i ze średnią liczbą limfocytów T CD4 wynoszącą około 500 komórek/µl.

W badaniu NV15801 (z udziałem 1121 pacjentów) porównywano skuteczność 48 tygodniowej terapii peginterferonem alfa-2a (180 µg w jednej dawce raz na tydzień) i produktem Copegus (1000 lub 1200 mg na dobę), monoterapii peginterferonem alfa-2a albo terapii skojarzonej z interferonem alfa-2b i rybawiryną. Skojarzenie peginterferonu alfa-2a i produktu Copegus było skuteczniejsze w porównaniu zarówno z terapią skojarzoną interferonem alfa-2b i rybawiryną, jak i z monoterapią peginterferonem alfa-2a.

W badaniu NV15942 (z udziałem 1284 pacjentów) porównywano skuteczność czasu trwania leczenia (24 tygodni i 48 tygodni) i dwóch wielkości dawek produktu Copegus (800 mg z 1000 mg lub 1200 mg).

Dla pacjentów zakażonych tylko HCV i pacjentów ze współistniejącą infekcją HIV-HCV warunki dotyczące dawkowania i okresu leczenia oraz wyniki badań przedstawiono w tabelach odpowiednio 5, 6, 7 i 13. Odpowiedź wirusologiczną definiowano jako brak wykrywalnych kopii HCV-RNA, w teście COBAS AMPLICOR™ HCV, wersja 2.0 (granica wykrywalności 100 kopii/ml = 50 j.m./ml), a trwałą odpowiedź jako jeden ujemny wynik po około 6 miesiącach od zakończenia leczenia.

Tabela 5. Odpowiedź wirusologiczna w całej populacji (w tym u pacjentów z marskością wątroby i bez marskości wątroby)			
	Badanie NV15942	Badanie NV15801	
	Copegus 1000 lub 1200 mg w terapii skojarzonej z peginterferonem alfa-2a 180 µg (N=436) 48 tygodni	Copegus 1000 lub 1200 mg w terapii skojarzonej z peginterferonem alfa-2a 180 µg (N=453) 48 tygodni	Rybawiryna 1000 lub 1200 mg w terapii skojarzonej z interferonem alfa-2b 3 mln j.m. (N=444) 48 tygodni
Odpowiedź po ukończeniu leczenia	68%	69%	52%
Całkowita trwała odpowiedź	63%	54%*	45%*

*95% CI dla różnicy: 3% do 16% wartość p (stratyfikowany test Ochron-Mantel-Haenszel) = 0,003

Wyniki dotyczące odpowiedzi wirusologicznej u pacjentów z zakażonych tylko HCV leczonych produktem Copegus i peginterferonem alfa-2a w zależności od genotypu i wartości wirerii przed leczeniem oraz w zależności od genotypu, wartości wirerii przed leczeniem i szybkiej odpowiedzi wirusologicznej w 4. tygodniu zestawiono odpowiednio w tabeli 6 i 7. Wyniki badania NV15942 dostarczyły podstawę dla zaleceń dotyczących schematów dawkowania w oparciu o genotyp, wartość wirerii przed leczeniem i odpowiedź wirusologiczną w 4. tygodniu (patrz Tabele 1, 6 i 7).

Różnice między schematami dawkowania nie były na ogół uzależnione od występowania lub niewystępowania marskości wątroby, dlatego zalecenia dotyczące terapii dla genotypu wirusa 1, 2 lub 3 są niezależne od tych podstawowych czynników.

Tabela 6. Trwała odpowiedź wirusologiczna w zależności od genotypu i miana wirusa po przeprowadzonej terapii skojarzonej produktem Copegus i peginterferonem alfa-2						
	Badanie NV15942				Badanie NV15801	
	Copegus 800 mg + peginterferon alfa-2a 180 µg 24 tygodnie	Copegus 1000 lub 1200 mg + peginterferon alfa-2a 180 µg 24 tygodnie	Copegus 800 mg + peginterferon alfa-2a 180 µg 48 tygodni	Copegus 1000 lub 1200 mg + peginterferon alfa-2a 180 µg 48 tygodni	Copegus 1000 lub 1200 mg + peginterferon alfa-2a 180 µg 48 tygodni	Rybawiryna 1000 lub 1200 mg + interferon alfa- 2b 3 mln j.m. 48 tygodni
Genotyp 1						
Niska wiremia	29% (29/101)	42% (49/118)†	41% (102/250)*	52% (142/271)*†	45% (134/298)	36% (103/285)
Wysoka wiremia	41% (21/51)	52% (37/71)	55% (33/60)	65% (55/85)	53% (61/115)	44% (41/94)
	16% (8/50)	26% (12/47)	36% (69/190)	47% (87/186)	40% (73/182)	33% (62/189)
Genotyp 2 lub 3						
Niska wiremia	84% (81/96)	81% (117/144)	79% (78/99)	80% (123/153)	71% (100/140)	61% (88/145)
Wysoka wiremia	85% (29/34)	83% (39/47)	88% (29/33)	77% (37/48)	76% (28/37)	65% (34/52)
	84% (52/62)	80% (78/97)	74% (49/66)	82% (86/105)	70% (72/103)	58% (54/93)

Genotyp 4	0% (0/5)	67% (8/12)	63% (5/8)	82% (9/11)	77% (10/13)	45% (5/11)

Niska wiremia: $\leq 800\ 000$ j.m./ml; wysoka wiremia: $> 800\ 000$ j.m./ml

* Produkt Copegus 1000 mg lub 1200 mg + peginterferon alfa-2a 180 μ g przez 48 tygodni vs. produkt Copegus 800 mg + peginterferon alfa-2a 180 μ g przez 48 tygodni: iloraz szans (95% CI) = 1,52 (1,07 do 2,17) wartość P (stratyfikowany test Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,020

† Produkt Copegus 1000 mg lub 1200 mg + peginterferon alfa-2a 180 μ g przez 48 tygodni vs. produkt Copegus 1000 mg lub 1200 mg + peginterferon alfa-2a 180 μ g przez 24 tygodnie: iloraz szans (95% CI) = 2,12 (1,30 do 3,46) wartość P (stratyfikowany test Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,002

Możliwość skrócenia leczenia do 24 tygodni u pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 1 i 4 badano na podstawie utrzymywania się szybkiej odpowiedzi wirusologicznej u pacjentów, którzy w 4. tygodniu leczenia uzyskali szybką odpowiedź wirusologiczną w badaniach NV15942 i ML17131 (patrz tabela 7).

Tabela 7. Trwała odpowiedź wirusologiczna z uwzględnieniem szybkiej odpowiedzi wirusologicznej w 4. tygodniu u pacjentów zakażonych HCV o genotypie 1 i 4 po leczeniu produktem Copegus w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a

	Badanie NV15942		Badanie ML 17131
	Copegus 1000 lub 1200 mg i peginterferon alfa-2a 180 μ g 24 tygodnie	Copegus 1000 lub 1200 mg i peginterferon alfa-2a 180 μ g 48 tygodni	Copegus 1000 lub 1200 mg i peginterferon alfa-2a 180 μ g 24 tygodnie
Genotyp 1 z RVR	90% (28/31)	92% (47/51)	77% (59/77)
Niska wiremia	93% (25/27)	96% (26/27)	80% (52/65)
Wysoka wiremia	75% (3/4)	88% (21/24)	58% (7/12)
Genotyp 1 bez RVR	24% (21/87)	43% (95/220)	-
Niska wiremia	27% (12/44)	50% (31/62)	-
Wysoka wiremia	21% (9/43)	41% (64/158)	-
Genotyp 4 z RVR	(5/6)	(5/5)	92% (22/24)
Genotyp 4 bez RVR	(3/6)	(4/6)	-

Niska wiremia: $\leq 800\ 000$ j.m./ml; wysoka wiremia: $> 800\ 000$ j.m./ml

RVR – szybka odpowiedź wirusologiczna (HCV-RNA niewykrywalny) w 4. i 24. tygodniu

Jakkolwiek ograniczone, wyniki wskazują, że skrócenie czasu leczenia do 24 tygodni może być związane z większym ryzykiem nawrotu (patrz tabela 8).

Tabela 8. Nawroty na koniec okresu leczenia u pacjentów, u których uzyskano szybką odpowiedź wirusologiczną

	Badanie NV15942		Badanie NV15801
	Copegus 1000 lub 1200 mg i peginterferon alfa-2a 180 μ g 24 tygodnie	Copegus 1000 lub 1200 mg i peginterferon alfa-2a 180 μ g 48 tygodni	Copegus 1000 lub 1200 mg i peginterferon alfa-2a 180 μ g 48 tygodni
Genotyp 1 z RVR	6,7% (2/30)	4,3% (2/47)	0% (0/24)
Niska wiremia	3,8% (1/26)	0% (0/25)	0% (0/17)
Wysoka wiremia	25% (1/4)	9,1% (2/22)	0% (0/7%)
Genotyp 4 z RVR	(0/5)	(0/5)	0% (0/4)

Możliwość skrócenia leczenia do 16 tygodni, u pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 2 lub 3, badano na podstawie utrzymywania się trwałej odpowiedzi wirusologicznej u pacjentów z szybką odpowiedzią wirusologiczną w tygodniu 4 w badaniu NV 17317 (patrz Tabela 9).

W badaniu NV 17317 z udziałem pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 2 lub 3, wszyscy pacjenci otrzymywali podskórnie peginterferon alfa-2a w dawce 180 µg raz w tygodniu wraz z produktem Copegus w dawce 800 mg i byli przydzielani losowo do grup leczonych przez 16 tygodni lub 24 tygodnie. Leczenie trwające 16 tygodni powodowało słabszą trwałą odpowiedź wirusologiczną (65%) niż leczenie trwające 24 tygodnie (76%) ($p<0,0001$).

Trwała odpowiedź wirusologiczna, uzyskana w trakcie leczenia trwającego 16 tygodni i w trakcie 24 tygodni leczenia, była również badana w retrospektywnej analizie grupy pacjentów, których wyniki oznaczeń HCV-RNA w 4. tygodniu leczenia były ujemne i u, których początkowe miana wirusa były niskie (patrz Tabela 9).

Tabela 9. Całkowita trwała odpowiedź wirusologiczna i uzyskana w oparciu o szybką odpowiedź wirusologiczną w tygodniu 4. u pacjentów zakażonych HCV o genotypie 2 lub 3 po leczeniu produktem Copegus w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a

Badanie NV17317				
	<u>Copegus 800 mg</u> <u>i</u> <u>Peginterferon</u> <u>alfa-2a</u> <u>180 µg</u> <u>16 tygodni</u>	<u>Copegus 800 mg</u> <u>i</u> <u>Peginterferon</u> <u>alfa-2a</u> <u>180 µg</u> <u>24 tygodnie</u>	<u>Różnica w leczeniu</u> <u>95%CI</u>	<u>Wartość p</u>
Genotyp 2 lub 3	65% (443/679)	76% (478/630)	-10,6% [-15,5%; -0,06%]	$p<0,0001$
Genotyp 2 lub 3 z RVR	82% (378/461)	90% (370/410)	-8,2% [-12,8%; -3,7%]	$p=0,0006$
Niska wiremia	89% (147/166)	94% (141/150)	-5,4% [-12%; 0,9%]	$p=0,11$
Wysoka wiremia	78% (231/295)	88% (229/260)	-9,7% [-15,9%; -3,6%]	$p=0,002$

Niska wiremia $\leq 800,000$ j.m./ml na początku leczenia, wysoka wiremia: $>800,000$ j.m./ml na początku leczenia,
RVR – szybka odpowiedź wirusologiczna (HCV-RNA niewykrywalny) w 4. tygodniu

Nie jest jasne czy po zastosowaniu większej dawki produktu Copegus (np. 1000 mg lub 1200 mg/dobę, w zależności od masy ciała) występuje większy odsetek trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR), niż po zastosowaniu dawki 800 mg/dobę, jeśli leczenie zostaje skrócone do 16 tygodni.

Dane wskazują, że skrócenie leczenia do 16 tygodni jest związane z wyższym ryzykiem nawrotu (patrz Tabela 10).

Tabela 10. Nawroty na koniec okresu leczenia u pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 2 lub 3, u których uzyskano szybką odpowiedź wirusologiczną

Badanie NV17317				
	<u>Copegus 800 mg</u> <u>i</u> <u>Peginterferon</u> <u>alfa-2a</u> <u>180 µg</u> <u>16 tygodni</u>	<u>Copegus 800 mg</u> <u>i</u> <u>Peginterferon</u> <u>alfa-2a</u> <u>180 µg</u> <u>24 tygodnie</u>	<u>Różnica w leczeniu</u> <u>95%CI</u>	<u>Wartość p</u>
Genotyp 2 lub 3 z RVR	15% (67/439)	6% (23/386)	9,3% [5,2%; 13,6%]	$p<0,0001$
Niska wiremia	6% (10/155)	1% (2/141)	5% [0,6%; 10,3%]	$p=0,04$
Wysoka wiremia	20% (57/284)	9% (21/245)	11,5% [5,6%; 17,4%]	$p=0,0002$

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C u pacjentów nieodpowiadających na wcześniejsze leczenie

W badaniu MV 17150, pacjenci nieodpowiadający na uprzednie leczenie pegylowanym interferonem alfa-2b z rybawiryną zostali przydzieleni losowo do 4 różnych schematów leczenia:

- peginterferon alfa-2a 360 µg/tydzień przez 12 tygodni, a następnie 180 µg/tydzień przez 60 tygodni;
- peginterferon alfa-2a 360 µg/tydzień przez 12 tygodni, a następnie 180 µg/tydzień przez 36 tygodni;
- peginterferon alfa-2a 180 µg/tydzień przez 72 tygodnie;
- peginterferon alfa-2a 180 µg/tydzień przez 48 tygodni.

Wszyscy pacjenci otrzymywali Copegus (1000 mg lub 1200 mg/dobę) w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a. W każdym ramieniu badania pacjentów obserwowano przez 24 tygodnie po zakończeniu leczenia.

Wieloczynnikowa analiza regresyjna i zbiorcza analiza grup, oceniająca wpływ czasu leczenia i zastosowania dawki indukcyjnej, jasno zidentyfikowała czas leczenia trwający 72 tygodnie jako podstawowy czynnik uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej. Różnice w trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR), oparte na czasie trwania leczenia, czynnikach demograficznych i najlepszych odpowiedziach na wcześniejsze leczenie, przedstawiono w tabeli 11.

Tabela 11. Tydzień 12. odpowiedzi wirusologicznej (VR) i trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) u pacjentów z odpowiedzią wirusologiczną w 12. tygodniu po leczeniu produktem Copegus w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a u pacjentów nieodpowiadających na wcześniejsze leczenie peginterferonem alfa-2b z rybawiryną			
	Copegus 1000 lub 1200 mg i Peginterferon alfa-2a 360 lub 180 µg lub 180 µg 72 lub 48 tyg. (N = 942) Pacjenci z VR w tygodniu 12^a (N = 876)	Copegus 1000 lub 1200 mg i Peginterferon alfa-2a 360 lub 180 µg lub 180 µg 72 tyg. (N = 473) SVR u Pacjentów z VR w tygodniu 12^b (N = 100)	Copegus 1000 lub 1200 mg i Peginterferon alfa-2a 360 lub 180 µg lub 180 µg 48 tyg. (N = 469) SVR u pacjentów z VR w tygodniu 12^b (N = 57)
Ogółem	18% (157/876)	57% (57/100)	35% (20/57)
Niska wiremia	35% (56/159)	63% (22/35)	38% (8/21)
Wysoka wiremia	14% (97/686)	54% (34/63)	32% (11/34)
Genotyp 1 lub 4	17% (140/846)	55% (52/94)	35% (16/46)
Niska wiremia	35% (54/154)	63% (22/35)	37% (7/19)
Wysoka wiremia	13% (84/663)	52% (30/58)	35% (9/26)
Genotyp 2 lub 3	58% (15/26)	(4/5)	(3/10)
Niska wiremia	(2/5)	—	(1/2)
Wysoka wiremia	(11/19)	(3/4)	(1/7)
Występowanie marskości			
Marskość	8% (19/239)	(6/13)	(3/6)
Bez marskości	22% (137/633)	59% (51/87)	34% (17/50)
Najlepsza odpowiedź podczas poprzedniego leczenia			
≥2log ₁₀ spadek HCV RNA	28% (34/121)	68% (15/22)	(6/12)
<2log ₁₀ spadek HCV RNA	12% (39/323)	64% (16/25)	(5/14)
Brak najlepszej odpowiedzi podczas wcześniejszego leczenia	19% (84/432)	49% (26/53)	29% (9/31)

Wysoka wiremia: >800 000 j.m./ml, niska wiremia: ≤800 000 j.m./ml

a Uważa się, że pacjenci, u których w 12. tygodniu wystąpiła supresja wiremii (HCV RNA niewykrywalny, <50 j.m./ml), uzyskali odpowiedź wirusologiczną w tygodniu 12. Z analizy wykluczono pacjentów z nieoznaczonym HCV RNA w 12. tygodniu.

b Pacjenci, u których w 12. tygodniu wystąpiła supresja wiremii, ale nie oznaczono u nich HCV RNA pod koniec okresu obserwacji, są uważani za osoby nieodpowiadające na leczenie.

W badaniu HALT-C pacjenci z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C i zaawansowanym włóknieniem lub marskością, którzy nie odpowiedzieli na uprzednie leczenie interferonem alfa lub

pegylowanym interferonem alfa, stosowanymi w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z rybawiryną, otrzymywali peginterferon alfa-2a w dawce 180 µg na tydzień i produkt Copegus w dawce 1000 mg lub 1200 mg na dobę. Pacjenci, u których miano HCV RNA było nieoznaczalne po 20 tygodniach skojarzonego leczenia peginterferonem alfa-2a z produktem Copegus, pozostali na leczeniu przez okres 48 tygodni i następnie poddani byli obserwacji przez 24 tygodnie po zakończeniu leczenia. Prawdopodobieństwo uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej różniło się w zależności od poprzedniego schematu leczenia (patrz tabela 12).

Tabela 12. Trwała odpowiedź wirusologiczna w badaniu HALT-C w zależności od poprzedniego schematu leczenia w populacji nieodpowiadającej na leczenie	
Poprzednie leczenie	Copegus 1000 mg lub 1200 mg i Peginterferon alfa-2a 180 µg 48 tygodni
Interferon	27% (70/255)
Pegylowany interferon	34% (13/38)
Interferon i rybawiryna	13% (90/692)
Pegylowany interferon i rybawiryna	11% (7/61)

Pacjenci zakażeni HCV z prawidłową aktywnością A1AT

W badaniu NR 16071 pacjentów zakażonych HCV z prawidłową aktywnością A1AT przydzielono losowo do grupy otrzymującej peginterferon alfa-2a w dawce 180 µg tygodniowo wraz z produktem Copegus w dawce 800 mg i leczono przez 24 lub 48 tygodni, a następnie obserwowano przez 24 tygodnie, lub do grupy kontrolnej nieotrzymującej żadnego leczenia przez 72 tygodnie. Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) uzyskana w obu grupach otrzymujących leczenie była podobna do uzyskanej w badaniu NV 15942.

Dzieci i młodzież

W sponsorowanym przez badacza Międzynarodowym Pediatrycznym Badaniu w Przewlekłym Zapaleniu Wątroby typu C (CHIPS, ang. Chronic Hepatitis C International Paediatric Study) 65 dzieci i młodzieży (w wieku 6-18 lat) z przewlekłym zakażeniem HCV było leczonych peginterferonem alfa-2a w dawce 100 µg/m² pc., podawanej podskórnie raz w tygodniu, i produktem Copegus w dawce 15 mg/kg mc./dobę przez 24 tygodnie (genotyp 2 lub 3) lub przez 48 tygodni (wszystkie pozostałe genotypy). Wstępne i ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa wykazały brak oczywistych odstępstw od ogólnie znanego profilu bezpieczeństwa u dorosłych z przewlekłym zakażeniem HCV, ale, co ważne, nie notowano potencjalnego wpływu na wzrost. Wyniki dotyczące skuteczności były podobne do tych uzyskanych u dorosłych.

Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV

W tabeli 13 przedstawiono odpowiedź wirusologiczną u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV, leczonych skojarzoną terapią produktem Copegus i peginterferonem alfa-2a w zależności od genotypu wirusa i wartości wiremii przed leczeniem.

Tabela 13. Trwała odpowiedź wirusologiczna z uwzględnieniem genotypu i początkowego miana wirusa po leczeniu produktem Copegus w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV			
Badanie 15961			
	Interferon alfa-2a 3 mln j.m. i Copegus 800 mg 48 tygodni	Peginterferon alfa-2a 180 µg i placebo 48 tygodni	Peginterferon alfa-2a 180 µg i Copegus 800 mg 48 tygodni
Wszyscy pacjenci	12% (33/285)*	20% (58/286)*	40% (116/289)*
Genotyp 1	7% (12/171)	14% (24/175)	29% (51/176)
Niska wiremia	19% (8/42)	38% (17/45)	61% (28/46)
Wysoka wiremia	3% (4/129)	5% (7/130)	18% (23/130)

Genotyp 2 lub 3	20% (18/89)	36% (32/90)	62% (59/95)
Niska wiremia	27% (8/30)	38% (9/24)	61% (17/28)
Wysoka wiremia	17% (10/59)	35% (23/66)	63% (42/67)

Niska wiremia: $\leq 800\ 000$ j.m./ml; wysoka wiremia: $> 800\ 000$ j.m./ml

* peginterferon alfa-2a 180 μ g + Copegus 800 mg vs. interferon alfa-2a 3 mln j.m. + Copegus 800 mg: iloraz szans (95% CI) = 5,40 (3,42 do 8,54), wartość P (stratyfikowany test Cochran-Mantel-Haenszel) $< 0,0001$; peginterferon alfa-2a 180 μ g + Copegus 800 mg vs. peginterferon alfa-2a 180 μ g: iloraz szans (95% CI) = 2,89 (1,93 do 4,32), wartość P (stratyfikowany test Cochran-Mantel-Haenszel) $< 0,0001$; interferon alfa-2a 3 mln j.m. + Copegus 800 mg vs. peginterferon alfa-2a 180 μ g: iloraz szans (95% CI) = 0,53 (0,33 do 0,85), wartość P (stratyfikowany test Cochran-Mantel-Haenszel) $< 0,0084$

W późniejszym badaniu (NV18209) u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem HCV o genotypie 1 i wirusem HIV porównano leczenie peginterferonem alfa-2a 180 μ g na tydzień z leczeniem produktem Copegus w dawce albo 800 mg, albo 1000 mg (pacjenci o masie ciała < 75 kg) lub 1200 mg (pacjenci o masie ciała ≥ 75 kg) na dobę przez 48 tygodni. Badanie to nie zostało zaprojektowane do oceny skuteczności. Dane dotyczące bezpieczeństwa w obu grupach leczonych produktem Copegus były zgodne z ogólnie znanym profilem bezpieczeństwa peginterferonu alfa-2a w skojarzeniu z produktem Copegus oraz nie wykazywały żadnych istotnych różnic, z wyjątkiem niewielkiego zwiększenia ryzyka niedokrwistości w grupie leczonej dużymi dawkami produktu Copegus.

Rybawiryna w leczeniu skojarzonym z interferonem alfa-2a

Przedmiotem badań klinicznych było porównanie skuteczności interferonu alfa-2a stosowanego w monoterapii oraz w terapii skojarzonej z rybawiryną podawaną doustnie u pacjentów z rozpoznaniem w badaniu wirusologicznym, biochemicznym i histologicznym przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, uprzednio nieleczonych lub po nawrocie. W 6 miesięcy po zakończeniu leczenia oceniano zarówno trwałą odpowiedź wirusologiczną, parametry biochemiczne, jak również poprawę histologiczną.

Wśród pacjentów z nawrotem choroby wystąpił statystycznie znaczący 10-krotny wzrost (z 4% do 43%; $p < 0,01$) liczby przypadków trwałej odpowiedzi wirusologicznej i biochemicznej (M23136; N=99). Korzystniejszy profil terapii skojarzonej potwierdzały także wskaźniki pozytywnej odpowiedzi zależne od genotypu HCV i początkowego miana RNA HCV. Wskaźnik trwałej odpowiedzi u pacjentów z HCV o genotypie 1. wyniósł 28% w terapii skojarzonej i 0% w monoterapii interferonem; w przypadku innych genotypów było to odpowiednio 58% i 8%. Terapia skojarzona dała jednocześnie lepsze wyniki potwierdzone w badaniu histopatologicznym. Rezultaty te znalazły również potwierdzenie w niewielkim badaniu przeprowadzonym wśród pacjentów uprzednio nieleczonych (N=40), u których zastosowano leczenie skojarzone rybawiryną i interferonem alfa-2a w dawce 3 mln j.m. 3 razy w tygodniu (monoterapia i terapia skojarzona: 6% i 48%; $p < 0,04$).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym pojedynczej dawki produktu Copegus rybawiryna jest szybko wchłaniana (średni T_{max} = 1–2 godziny). Średni okres półtrwania rybawiryny po podaniu pojedynczej dawki produktu Copegus mieści się w przedziale 140–160 godzin. Dane uzyskane w badaniach wskazują na intensywne wchłanianie rybawiryny; z kałem wydalane jest około 10% znakowanej radioaktywnie dawki. Niemniej jednak całkowita biodostępność wynosi 45–65%, co ma prawdopodobnie związek z procesami metabolicznymi pierwszego przejścia. Istnieje prawie liniowa zależność między wielkością pojedynczej dawki z zakresu 200–1200 mg a wartością $AUC_{0-\infty}$. Średni klirens rybawiryny po podaniu doustnym pojedynczej dawki 600 mg produktu Copegus wynosi od 22 do 29 litrów/godzinę. Po podaniu produktu Copegus objętość dystrybucji wynosi około 4500 l. Rybawiryna nie wiąże się z białkami osocza.

Wykazano, że parametry farmakokinetyczne rybawiryny po podaniu pojedynczej dawki mogą być różne u różnych osób, a także u tej samej osoby (różnica wartości zarówno AUC jak i C_{max} u tej samej osoby wynosiła $\leq 25\%$), co może wiązać się z intensywnym metabolizmem pierwszego przejścia i rozmieszczeniem zarówno w kompartmentcie krwi, jak i poza nim.

Transport rybawiryny w kompartmentcie poza osoczem badano głównie w krwinkach czerwonych. Stwierdzono, że odbywa się on głównie z udziałem nośników nukleozydowych typu e_s . Ten typ nośnika występuje we wszystkich rodzajach komórek, co może tłumaczyć wysoką objętość dystrybucji rybawiryny. Stosunek stężenia rybawiryny we krwi do jej stężenia w osoczu wynosi około 60:1; rybawiryna poza osoczem występuje w postaci nukleotydów gromadzonych w erytrocytach.

Metabolizm rybawiryny odbywa się dwoma szlakami: 1) szlakiem odwracalnej fosforylacji i 2) szlakiem degradacji przez derybozylację i hydrolizę amidów, prowadzącymi do powstania metabolitów triazoli karboksamidowych. Rybawiryna jak i jej oba metabolity, triazol karboksamidu i triazol kwasu karboksylowego, wydalone są przez nerki.

Wielokrotne podanie rybawiryny prowadzi do jej kumulacji w osoczu. Z danych z literatury wynika, że wartość $AUC_{12 \text{ godz.}}$ po podaniu wielokrotnym jest 6-krotnie większa od wartości tego parametru po podaniu dawki pojedynczej. Rybawiryna podawana doustnie w dawce 600 mg 2 razy na dobę osiąga w ciągu 4 tygodni stałe stężenie w osoczu krwi wynoszące około 2 200 ng/ml. Po przerwaniu leczenia $T_{1/2}$ wynosi około 300 godzin, co prawdopodobnie jest skutkiem powolnej eliminacji z kompartmentów poza osoczem.

Wpływ pokarmu. Doustne podanie pojedynczej dawki 600 mg produktu Copegus z posiłkiem wysokotłuszczowym zwiększało biodostępność leku. W porównaniu z podaniem na czczo, podanie produktu Copegus z wysokotłuszczowym śniadaniem prowadziło do wzrostu wartości $AUC_{(0-192 \text{ godz.})}$ i $C_{\max}$ odpowiednio o 42% i 66%. Kliniczne znaczenie tych wyników nie jest znane. Narażenie na rybawirynę po podaniu wielokrotnym podczas posiłków była podobna u pacjentów leczonych zarówno peginterferonem alfa-2a i produktem Copegus, jak i interferonem alfa 2b i rybawiryną. W celu osiągnięcia optymalnego stężenia w osoczu zaleca się przyjmowanie rybawiryny wraz z posiłkiem.

Czynność nerek. Pozorny klirens rybawiryny jest zmniejszony u pacjentów z klirensiem kreatyniny ≤ 50 ml/min, w tym u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek przewlekle hemodializowanych, i osiąga około 30% wartości występującej u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. W małym badaniu przeprowadzonym u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤ 50 ml/min), otrzymujących zmniejszoną dawkę dobową produktu Copegus, wynoszącą odpowiednio 600 mg i 400 mg, osoczowe narażenie na działanie rybawiryny (AUC) było o 20 do 30 % większe niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny > 80 ml/min), otrzymujących standardową dawkę produktu Copegus. U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, przewlekle hemodializowanych, otrzymujących dawkę produktu Copegus 200 mg na dobę, średnie osoczowe narażenie na działanie rybawiryny (AUC) było o około 20% mniejsze niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, otrzymujących standardowe dobowe dawki produktu Copegus 1000 mg lub 1200 mg. Rybawiryna jest usuwana z osocza przez hemodializę ze współczynnikiem ekstrakcji wynoszącym około 50%, jednak z uwagi na dużą objętość dystrybucji, hemodializa nie jest skuteczna w usuwaniu znaczących ilości rybawiryny. Zaobserwowano zwiększoną liczbę działań niepożądanych u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, otrzymujących dawki leku oceniane w tym badaniu.

Na podstawie symulacji i modelu farmakokinetycznego modyfikację dawki zaleca się u pacjentów ze znacznym zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 4.2). Oczekuje się, że takie dostosowane dawki zapewnią stopień narażenia na rybawirynę, znajdującą się w osoczu, porównywalny do uzyskiwanego u pacjentów z prawidłową czynnością nerek i stosujących standardowe dawki produktu Copegus. Większość rekomendowanych dawek uzyskano na podstawie farmakokinetycznego modelowania i symulacji i nie badano w badaniach klinicznych.

Czynność wątroby. Wartości parametrów farmakokinetycznych rybawiryny po podaniu pojedynczej dawki pacjentom z łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby (klasa A, B lub C wg klasyfikacji Childa-Pugha) nie odbiegają od wartości obserwowanych w grupie kontrolnej.

Pacjenci w wieku powyżej 65 lat. Nie przeprowadzano szczegółowej oceny farmakokinetyki w grupie osób w podeszłym wieku. W opublikowanych badaniach dotyczących farmakokinetyki nie stwierdzono jednak, aby wiek pacjentów miał znaczący wpływ na kinetykę leku; czynnikiem istotnym była natomiast czynność nerek

Pacjenci w wieku poniżej 18 lat. Przed rozpoczęciem leczenia należy zapoznać się z ChPL produktów leczniczych wskazanych do stosowania w leczeniu tej populacji pacjentów w skojarzeniu z produktem Copegus. Nie przeprowadzono analiz dotyczących właściwości farmakokinetycznych produktu Copegus u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Farmakokinetyka populacyjna. Analizy farmakokinetyki populacyjnej przeprowadzono na podstawie pięciu badań klinicznych, w których mierzono wartości stężenia w osoczu. Podczas gdy masa ciała i rasa pacjentów były istotnymi statystycznie współczynnikami w modelu klirensu, tylko dla masy ciała zaobserwowano kliniczną istotność. Klirens wzrastał jako funkcja masy ciała i zmieniał się od 17,7 do 24,8 l/h dla zakresu masy ciała od 44 do 155 kg. Klirens kreatyniny (tak niski jak 34 ml/min) nie miał wpływu na klirens rybawiryny.

Przenikanie rybawiryny do płynu nasienia. Badano przenikanie rybawiryny do płynu nasienia. Stężenia rybawiryny w płynie nasiennym są około dwukrotnie większe niż stężenia w surowicy. Pomimo to oceniono, że ogólnoustrojowe narażenie na rybawirynę kobiety po stosunku seksualnym z leczonym partnerem pozostaje bardzo małe, w porównaniu do stężenia terapeutycznego rybawiryny w surowicy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

U wszystkich gatunków zwierząt, u których przeprowadzono odpowiednie badania, rybawiryna, w dawkach wyraźnie niższych od zalecanych u ludzi, okazała się embriotoksyczna i (lub) teratogenna. Odnotowano przypadki deformacji czaszki, podniebienia, oczu, żuchwy, kończyn, układu kostnego i przewodu pokarmowego. Częstość i nasilenie działań teratogennych zwiększały się wraz ze wzrostem dawki. Zmniejszona była przeżywalność płodów i potomstwa badanych zwierząt.

Rybawiryna w badaniach prowadzonych na zwierzętach, w tym na psach i małpach, działa toksycznie głównie na krwinki czerwone. Niedokrwistość rozwijała się wkrótce po rozpoczęciu podawania leku i szybko ustępowała po jego przerwaniu. Objawy niedokrwistości hipoplastycznej obserwowano wyłącznie u szczurów, podczas podawania wysokich dawek wynoszących 160 mg/kg m.c./dobę w ramach badania nad toksycznością podostłą.

Notowano trwale zmniejszenie liczby leukocytów i (lub) limfocytów u gryzoni i psów w badaniach nad toksycznością rybawiryny po podaniu wielokrotnym, a przemijające u małp w badaniach nad toksycznością podostłą rybawiryny. W badaniach nad toksycznością po podaniu wielokrotnym u szczurów wykazano ubytek limfoidalnej tkanki grasicy i (lub) zmniejszenie śledziony (okołotętnicze osłonki limfoidalne, miazga biała śledziony) oraz limfatycznych węzłów krezkowych w obszarach zależnych od grasicy. W badaniach z wielokrotnym podaniem rybawiryny u psów notowano poszerzenie lub martwicę krypt w obrębie dwunastnicy, jak również przewlekły stan zapalny jelita cienkiego i nadżerki w obrębie jelita krętego.

W badaniach oceniających wpływ wielokrotnych wyraźnie niższych od terapeutycznych dawek rybawiryny na jądra i plemniki u myszy wykazano zaburzenia dotyczące plemników. Po przerwaniu leczenia w ciągu jednego lub dwóch cykli spermatogenezy dochodziło do prawie całkowitego ustąpienia zmian spowodowanych toksycznym działaniem rybawiryny.

W badaniach wykazano również pewne właściwości genotoksyczne rybawiryny. Rybawiryna była aktywna w teście transformacji *in vitro*. Obserwowano także działanie genotoksyczne u myszy w teście jąderkowym *in vivo*. Negatywny wynik testu u szczurów na dominującą cechę letalną wskazuje, że jeśli dojdzie u nich do mutacji, nie jest ona przekazywana przez gamety męskie. Rybawiryna jest potencjalnym czynnikiem rakotwórczym u ludzi.

Podczas leczenia skojarzonego rybawiryną i peginterferonem alfa-2a u małą nie obserwowano niespodziewanych objawów toksyczności. Najpoważniejszym działaniem niepożądanym była przemijająca niedokrwistość, lekka do umiarkowanej; jej nasilenie było jednak większe, niż po zastosowaniu każdego z leków w monoterapii.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Skrobia żelowana, kukurydziana
karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
celuloza mikrokrystaliczna
skrobia kukurydziana
magnezu stearynian

Otoczka tabletki

hypromeloza
talk
tytanu dwutlenek (E171)
żelaza tlenek żółty (E172)
żelaza tlenek czerwony (E172)
triacetyna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Bez specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt Copegus pakowany jest w butelki z polietylenu wysokiej gęstości (HDPE) zawierające po 14 lub 56 tabletek, zamykane nakrętką polipropylenową zabezpieczającą lek przed dostępem dzieci. Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Roche Polska Sp z o.o., ul. Domaniewska 39 B, 02-672 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie Nr: 12768

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05 kwietnia 2007 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 października 2007 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

20 stycznia 2019 r.