

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

20020785
B6/MK/MP-56261

08. 10. 2021

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Copegus 200 mg film-coated tablets
Копегус 200 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg рибавирин (*ribavirin*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Светлорозова, плоска, овална филмирана таблетка (маркирана с RIB 200 от едната страна и ROCHE от другата страна).

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Копегус, в комбинация с други лекарствени продукти, е показан за лечение на хроничен хепатит С (HCV).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне и да се проследява от лекар с опит в лечението на хроничен хепатит С.

Направете справка също и с КХП на лекарствените продукти, които се прилагат в комбинация с Копегус за лечение на хепатит С.

Начин на приложение

Копегус филмирани таблетки се прилагат перорално в два отделни приема с храна (сутрин и вечер). Поради тератогенния потенциал на рибавирин, таблетките не трябва да се чупят или смачкват.

Дозировка

Прилагана доза

Препоръчителната доза зависи от телесното тегло на пациента, от вирусния генотип и от лекарствения продукт, който се използва в комбинация (вж. Таблица 1). Копегус филмирани таблетки трябва да се приемат перорално всеки ден разделени в две отделни дози (сутрин и вечер) заедно с храна.



Таблица 1. Препоръчителни дози Копегус в зависимост от лекарствения продукт използван в комбинация

Лекарствен продукт използван в комбинация	Дневна доза Копегус	Брой таблетки от 200/400mg
Директно действащи противовирусни агенти (DAA)	<75kg=1000mg =>75 kg = 1200 mg	5 x 200 mg (2 сутрин, 3 вечер) 6 x 200 mg (3 сутрин, 3 вечер)
Пегинтерферон алфа-2а с DDA	<75kg=1000mg => 75 kg = 1200 mg	5 x 200 mg (2 сутрин, 3 вечер) 6 x 200 mg (3 сутрин, 3 вечер)
Пегинтерферон алфа-2а без DDA	Генотип 2/3 неполучавали преди това лечение Генотип 2/3/4, коинфектиран с HIV 800mg	4 x 200 mg (2 сутрин, 2 вечер) или 2 x 400 mg (1 сутрин, 1 вечер)
	Генотип 1/4 Генотип 2/3 преминал лечение Генотип 1, -коинфектиран с HIV <75kg=1000mg => 75 kg = 1200 mg	5 x 200 mg (2 сутрин, 3 вечер) 6 x 200 mg (3 сутрин, 3 вечер)
Интерферон алфа-2а без DDA	<75kg=1000mg => 75 kg = 1200 mg	5 x 200 mg (2 сутрин, 3 вечер) 6 x 200 mg (3 сутрин, 3 вечер)
Пегинтерферон алфа-2b с или без DDA	<65kg= 800 mg	4x 200mg (2 сутрин, 2 вечер) или 2 x 400 (1 сутрин, 1 вечер)
	65-80kg= 1,000 mg	5 (2 сутрин, 3 вечер)
	81-105kg= 1,200 mg	6 (3 сутрин, 3 вечер)
	>105kg= 1,400 mg	7 (3 сутрин, 4 вечер)

Продължителност на лечението

Продължителността на лечението зависи от лекарствените продукти, които се използват в комбинация и могат да зависят при някои пациенти от вирусната характеристика включително от генотипа, статуса на коинфекция, предишно провеждано лечение, отговор към лечението.

Направете справка с КХП на лекарствения продукт, който се прилага в комбинация Копегус.



Промяна на дозата при нежелани реакции

Намаляване на дозата на Копегус зависи от комбинацията лекарствени продукти, с които той се прилага.

Ако пациентът получи сериозна нежелана лекарствена реакция, която е свързана с Копегус, дозата на Копегус трябва да се проемни или да се преустанови, докато нежеланата реакция отшуми или намалее по тежест. В таблица 2 са представени указания за промяна или преустановяване на дозата, които се основават на хемоглобиновите нива на пациента и на сърдечния статус.

Таблица 2 Указания за промяна на дозата при лечение на анемия, свързана с терапията		
Лабораторни стойности	Намалява се дозата на Копегус на [1], [2] при:	Копегус се преустановява при**:
Хемоглобин при пациенти без сърдечно заболяване	<10 g/dl	<8,5 g/dl
Хемоглобин: пациенти с анамнеза за стабилно сърдечно заболяване	≥2 g/dl намаление на хемоглобина по време на някой от 4-седмичния период на лечение (трайно намаление на дозата)	<12 g/dl въпреки намаляване на дозата за 4 седмици

[1] За пациенти получаващи доза от 1000 mg (<75 kg) или 1200 mg (>75 kg), дозата на Копегус трябва да се понижи до 600 mg /дневно (прилага се като една таблетка от 200 mg сутрин и две таблетки от 200 mg или една таблетка от 400 mg вечер). Ако отклонението отзвучи, Копегус може да започне отново с 600 mg/дневно, а по-нататък дозировката да се повиши до 800 mg/дневно по преценка на лекуващия лекар. Връщане към по-високи дози не се препоръчва.

[2] Пациенти, които получават дози от 800 mg (<65 kg), 1000 mg (65-80 kg), 1200 mg (81-105 kg) или 1400 mg (>105 kg) първото понижаване на дозата на Копегус е с 200 mg/дневно (с изключение на пациенти, които получават доза от 1400 mg, при които намаляването на дозата трябва да бъде с 400 mg/дневно). Ако е необходимо второто понижаване на дозата на Копегус е допълнително с 200 mg/дневно. Пациенти, чиято доза е понижена до 600 mg/дневно трябва да приемат една таблетка от 200 mg сутрин и две таблетки от 200 mg вечер. Направете справка с КХП на пегилиран интерферон алфа за промяна в дозата и/или в случаи на нежелани реакции, които са потенциално свързани с тези лекарства.

Специални популации

Приложение при бъбречно увреждане: Препоръчаните схеми на дозиране на рибавирин (коригирани според телесно тегло от 75 kg) предизвикват значително повишаване на плазмените концентрации на рибавирин при пациенти с бъбречно увреждане. Общата дневна доза на Копегус трябва да се намали при пациенти с креатининов клирънс по-малък или равен на 50 ml/min, както е показано в Таблица 3 (вж. също и точка 5.2).



Таблица 3 Изменение на дозата при бъбречно увреждане	
Креатининов клирънс	Доза на Копегус (дневно)
30 до 50 ml/min	Променящи се дози, 200 mg и 400 mg през ден
Под 30 ml/min	200 mg дневно
Хемодиализа	200 mg дневно

Лечението трябва да започне (или да продължи ако бъбречното увреждане се развие по време на терапията) с повишено внимание и интензивно мониториране на нивата на хемоглобин, както и ако се наложи с коригиращи действия, по време на целия период на лечение (вж. точка 4.4).

Ако се появят тежки нежелани реакции или лабораторни отклонения, приложението на Копегус трябва да се преустанови, ако е подходящо, до отзучаване или намаляване на тежестта на нежеланите реакции. Ако непоносимостта персистира след подновяване на приложението на Копегус, терапията с Копегус трябва да се преустанови. Няма данни при педиатрични лица с бъбречно увреждане.

Лечението трябва да започне (или да продължи, ако се развие бъбречно увреждане по време на терапията) с изключително внимание, като през целия период на лечение трябва да се извършва интензивно проследяване на концентрациите на хемоглобина и коригирането му при нужда (вж. точка 4.4).

Приложение при чернодробно увреждане: Чернодробната функция не повлиява фармакокинетиката на рибавирин (вж. точка 5.2). Поради това, не се налага коригиране на дозата на Копегус при пациенти с чернодробно увреждане.

Приложение при пациенти в старческа възраст над 65-годишна възраст: Не е установен значим ефект на възрастта върху фармакокинетиката на рибавирин. Както и при по-младите пациенти, обаче, преди прилагането на Копегус трябва да се изследва бъбречната функция.

Приложение при пациенти под 18-годишна възраст: Лечението с Копегус не се препоръчва при деца и юноши (под 18-годишна възраст) поради недостатъчни данни за безопасност и ефикасност в комбинация с други лекарствени продукти за лечение на хепатит С. Налични са единствено ограничени данни за безопасност и ефикасност при деца и юноши (между 6 и 18 годишна възраст) в комбинация с пегинтерферон алфа-2а. Необходима е оценка полза/риск за всеки отделен случай, че се налага приложение на Копегус при деца (вж. точка 4.4).

4.3 Противопоказания

Копегус е противопоказан в следните случаи:

- Свръхчувствителност към рибавирин или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Бременни жени (вж. точка 4.4). Лечението с Копегус не трябва да се започва до получаване на отрицателен тест за бременност непосредствено преди началото на терапията.
- Жени, които кърмят (вж. точка 4.6).
- Анамнеза за тежко предшестващо сърдечно заболяване, включително нестабилно или неконтролирано сърдечно заболяване през предшестващите шест месеца.
- Хемоглобинопатии (напр. таласемия, сърповидноклетъчна анемия).



Направете справка също и с КХП на лекарствените продукти, които се прилагат в комбинация с Копегус, за противопоказанията, свързани с тези продукти.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Монотерапия с Копегус не бива да се прилага.

Комбинирана терапия на рибавирин с (пег)интерферон алфа.

Има няколко тежки нежелани реакции, свързани с комбинираната терапия на рибавирин с (пег)интерферон алфа. Те са:

- Тежки психични нарушения реакции от страна на централна нервна система (като депресия, суицидни идеи, опити за самоубийство, агресивно поведение и др.)
- Тежки очни нарушения
- Зъбни и периодонтални нарушения
- Инхибиране на растежа при деца и подрастващи, обратимостта на което е несигурно.

Моля направете справка с КХП на (пег)интерферон алфа преди да се започне лечението, за подробности при препоръките за проследяване и контрол на тези нежелани реакции.

Тератогенен риск: Вижте точка 4.6.

Преди началото на лечението с рибавирин лекуващият лекар трябва изчерпателно да информира пациентката за тератогенния риск на рибавирин, за необходимостта от ефективна и постоянна контрацепция, за възможността от неуспех на контрацептивните методи и възможните последствия за бременността, ако тя настъпи по време на лечение с рибавирин. За лабораторно мониториране на бременността, моля направете справка в „Лабораторни тестове”.

Карциногенност: Рибавирин е мутагенен в някои генотоксични тестове *in vivo* и *in vitro*. Не може да се изключи наличие на потенциален карциногенен ефект на рибавирин (вж. точка 5.3).

Хемолiza и сърдечно-съдова система: Намаление на нивата на хемоглобина до <10 g/dl е наблюдавано при до 15% от пациентите, лекувани в продължение на 48 седмици с Копегус 1 000/1 200 mg в комбинация с пегинтерферон алфа-2a и до 19% при пациенти с комбинация с интерферон алфа-2a. Когато Копегус 800 mg е комбиниран с пегинтерферон алфа-2a в продължение на 24 седмици, 3% от пациентите са получили понижение на нивата на хемоглобина до <10 g/dl. Рискът от развитие на анемия е по-висок при жените. Въпреки че рибавирин няма директен сърдечносъдов ефект, анемията, свързана с лечение с Копегус, може да доведе до влошаване на сърдечната функция или обостряне на симптомите на исхемична болест на сърцето или и двете. Поради това, Копегус трябва да се прилага предпазливо при пациенти с предшестващо сърдечно заболяване. Преди началото на лечението трябва да се изследва сърдечния статус и да се проследява клинично по време на терапията; при влошаване, лечението трябва да се спре (вж. точка 4.2). Пациентите с анамнеза за застойна сърдечна недостатъчност, инфаркт на миокарда и/или предишни или настоящи ритъмни нарушения трябва стриктно да бъдат наблюдавани. Препоръчва се при тези пациенти с предшестващи сърдечни нарушения да се прави електрокардиограма преди и по време на лечението. Сърдечните аритмии (предимно суправентрикуларни) обикновено отговарят на стандартното лечение, но може да се наложи и преустановяване на терапията.

В литературата се съобщава за панцитопения и подтискане на костния мозък, възникващи 3 до 7 седмици след приложение на пегинтерферон и рибавирин едновременно с азатиоприн. Тази миелотоксичност е обратима 4 до 6 седмици след преустановяване на HCV антивирусната терапия и едновременното приложение на азатиоприн и не рецидивира при подновяването на самостоятелното лечение с всяко едно от лекарствата (вж. точка 4.5).



Употребата на комбинирана терапия с Копегус и пегинтерферон алфа-2а при пациенти с хроничен хепатит С, които не са се повлияли от предшестващо лечение, не е достатъчно проучена при пациенти, които са прекъснали предишното лечение поради хематологични нежелани събития. Лекарите, които обмислят лечение при такива пациенти, трябва внимателно да преценят рисковете в сравнение с ползата от повторно лечение.

Остра свръхчувствителност: Ако се развие остра реакция на свръхчувствителност (напр. уртикария, ангиоедем, бронхоспазъм, анафилаксия), приложението на Копегус трябва да се преустанови незабавно и да се започне подходящо лечение. Преходните обриви не налагат прекъсване на лечението.

Чернодробна функция: При пациенти, които покажат данни за чернодробна декомпенсация по време на лечение, приложението на Копегус в комбинация с други лекарствени продукти трябва да се преустанови. Когато повишението на нивата на ALT е прогресивно и клинично значимо, независимо от намаление на дозата, или ако то се придружава от повишен директен билирубин, лечението трябва да се преустанови.

Бъбречно увреждане: Фармакокинетиката на рибавирин се променя при пациенти с бъбречна дисфункция поради намаляване на креатининовия клирънс при тези пациенти. Поради това се препоръчва при всички пациенти да се оцени бъбречната функция преди започване на лечението с Копегус, за предпочитане чрез изчисление на креатининовия клирънс на пациента. Значителни повишения на плазмените концентрации на рибавирин са наблюдавани при пациенти със серумен креатинин >2 mg/dl или с креатининов клирънс <50 ml/min, поради тази причина се препоръчва коригиране на дозата на Копегус при тези пациенти (вж. точки 4.2 и 5.2).

По време на лечението трябва да се извършва интензивно проследяване на концентрациите на хемоглобина и коригирането му при нужда (вж. точка 4.2).

Трансплантация: Безопасността и ефикасността на лечението с пегинтерферон алфа-2а и Копегус не са установени при пациенти с чернодробни и други трансплантации. Съобщава се за отхвърляне на чернодробна и бъбречна присадка при лечение с пегинтерферон алфа-2а, самостоятелно или в комбинация с Копегус.

Едновременно инфектиране с HIV/HCV: Моля, направете справка в съответните Кратки характеристики на продукта на антиретровирусните лекарствени продукти, които ще се приемат едновременно с лечението за HCV, за информация и лечение на проявите на токсичност, специфични за всеки продукт, както и за възможността за припокриване с токсичността на рибавирин и други лекарствени продукти. При проучването NR15961 при пациенти, лекувани едновременно със ставудин и интерферон със или без рибавирин, честотата на панкреатит и/или лактацидоза е 3% (12/398).

Пациенти с хроничен хепатит С, инфектирани едновременно с HIV и получаващи високо активна антиретровирусна терапия (ВААРТ), може да бъдат подложени на повишен риск от сериозни нежелани реакции (напр. лактацидоза, периферна невропатия, панкреатит).

Едновременно инфектирани пациенти с напреднал стадий на цироза, получаващи ВААРТ, може също да бъдат изложени на повишен риск от чернодробна декомпенсация и евентуално смърт, ако се лекуват с Копегус в комбинация с интерферони. Изходни показатели при едновременно инфектираните пациенти с цироза, които може да бъдат свързани с чернодробна декомпенсация, включват: повишен серумен билирубин, намален хемоглобин, повишена алкална фосфатаза или намален брой тромбоцити и лечение с диданозин (ddI). Поради това трябва да се внимава при добавяне на лечение с пегинтерферон алфа-2а и Копегус към ВААРТ (вж. точка 4.5).



Едновременната употреба на рибавирин и зидовудин не се препоръчва поради повишен риск от анемия (вж. точка 4.5).

По време на лечението едновременно инфектираните пациенти трябва да се наблюдават внимателно за признаци и симптоми на чернодробна декомпенсация (включително асцит, енцефалопатия, кървене от варикозни вени, увредена синтезна функция на черния дроб; напр. резултат по Child-Pugh 7 или повече). Резултатът по Child-Pugh може да се повлияе от фактори, свързани с лечението (напр. индиректна хипербилирубинемия, намален албумин), а не са непременно свързани с чернодробна декомпенсация. Лечението с Копегус в комбинация с други лекарствени продукти трябва да се преустанови незабавно при пациенти с чернодробна декомпенсация.

Едновременното приложение на Копегус и диданозин не се препоръчва поради риск от митохондриална токсичност (вж. точка 4.5). Освен това, едновременното приложение на Копегус и ставудин трябва да се избягва, за да се ограничи рискът от наслагваща се митохондриална токсичност.

Лабораторни тестове: Стандартните хематологични тестове и кръвна биохимия (пълна кръвна картина, диференциално броене, брой на тромбоцитите, електролити, глюкоза, серумен креатинин, функционални чернодробни проби, пикочна киселина) трябва да се извършват при всички пациенти преди началото на лечението. Приемливи изходни стойности, които може да се считат за указания преди началото на лечението с Копегус:

Хемоглобин ≥ 12 g/dl (жени); ≥ 13 g/dl (мъже)

При пациенти, инфектирани едновременно с HIV-HCV, има ограничени данни относно ефикасността и безопасността при лица с брой на CD4 под 200 клетки/ μ L. Поради това е необходимо внимание при лечение на пациенти с нисък брой CD4.

Лабораторни изследвания трябва да се извършват на 2-ра седмица и 4-та седмица от лечението и периодически след това според клиничната необходимост.

При жени с детороден потенциал: По време на лечението и в продължение на 4 месеца след завършването му трябва да се извършват рутинни ежемесечни тестове за бременност на пациентите жени. По време на лечението и в продължение на 7 месеца след завършването му трябва да се извършват рутинни ежемесечни тестове за бременност на партньорките на пациентите мъже.

При лечение с Копегус пикочната киселина може да се увеличи поради хемолиза и затова *предразположените пациенти* трябва внимателно да бъдат проследявани за развитие на подагра.

Помощни вещества

Копегус съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) във филмирана таблетка от 200 mg, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания на взаимодействията са провеждани с рибавирин в комбинация с пегинтерферон алфа-2а, интерферон алфа-2b и антиациди. Концентрациите на рибавирин са подобни, когато той се прилага самостоятелно или едновременно с интерферон алфа-2b или пегинтерферон алфа-2а.



Потенциалът за взаимодействия може да персистира до 2 месеца (5 полуживота на рибавирин) след преустановяване на лечението с Копегус поради продължителния му полуживот.

Резултатите от проучванията *in vitro* с използване както на човешки, така и на чернодробни микрозомални препарати от плъх не показват метаболизъм на рибавирин, медиран от цитохром Р450 ензими. Рибавирин не инхибира цитохром Р450 ензимите. Няма данни от проучванията за токсичност, че рибавирин индуцира чернодробните ензими. Поради това възможността за взаимодействия на базата на цитохром Р450 ензимите е минимална.

Антиациди: Бионаличността на рибавирин 600 mg намалява при едновременно приложение с антиациди, съдържащи магнезий, алуминий и метикон; AUC_t намалява с 14%. Възможно е намалената бионаличност при това проучване да се е дължала на забавено преминаване на рибавирин или на променено рН. Това взаимодействие не се счита за клинично значимо.

Нуклеозидни аналози: Доказано е *in vitro*, че рибавирин инхибира фосфорилирането на зидовудин и ставудин. Клиничното значение на тези находки не е известно. Тези находки *in vitro*, обаче, показват, че е възможно едновременното приложение на Копегус със зидовудин или ставудин да доведе до повишаване на HIV вирусите в плазмата. Поради това се препоръчва внимателно да се проследяват плазмените нива на HIV РНК при пациенти, лекувани едновременно с Копегус и някой от тези два продукта. Ако нивата на HIV РНК се увеличат, трябва да се преразгледа едновременното приложение на Копегус с инхибитори на обратната транскриптаза.

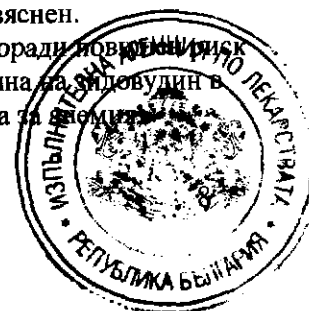
Диданозин (ddl): Едновременното приложение на рибавирин и диданозин не се препоръчва. Експозицията на диданозин или на активния му метаболит (дидезоксиаденозин 5'-трифосфат) се увеличава *in vitro*, когато диданозин се прилага едновременно с рибавирин. Има съобщения за фатална чернодробна недостатъчност, както и за периферна невропатия, панкреатит и симптоматична хиперлактатемия/лактацидоза при приложение на рибавирин.

Азатиоприн: Поради инхибиторното действие върху инозинмонофосфат дехидрогеназата, рибавирин може да повлияе метаболизма на азатиоприн, което може да доведе до кумулиране на 6-метилтиоинозин монофосфат (6-МТИМР). Това е свързано с миелотоксичност при пациентите, лекувани с азатиоприн. Необходимо е да се избягва употребата на пегинтерферон алфа-2а и рибавирин едновременно с азатиоприн. В отделни случаи, когато ползата от едновременното приложение на рибавирин с азатиоприн оправдава потенциалния риск, се препоръчва внимателно наблюдение на хематологичните показатели по време на едновременна употреба с азатиоприн, за да се идентифицират признаците на миелотоксичност, като тогава лечението с тези две лекарства трябва да се спре (вж. точка 4.4).

Пациенти, инфектирани едновременно с HIV-HCV

Не са наблюдавани видими лекарствени взаимодействия при 47 пациенти, инфектирани едновременно с HIV-HCV, които са завършили 12-седмично фармакокинетично субпроучване с цел изследване на ефекта на рибавирин върху вътреклетъчното фосфорилиране на някои нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (ламивудин и зидовудин или ставудин). Поради голямата вариабилност, обаче, доверителните интервали са били доста широки. Плазмената експозиция на рибавирин изглежда не се повлиява от едновременно приложение на нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (НИОТ).

Съобщава се за екзацербация на анемия, дължаща се на рибавирин, когато зидовудин е част от схемата на лечение на HIV, въпреки че точният механизъм все още не е изяснен. Едновременното прилагане на рибавирин и зидовудин не се препоръчва поради повишения риск от анемия (вж. точка 4.4). Ако това вече е факт, трябва да се обмисли замяна на зидовудин в комбинираната АРТ схема. Това е особено важно при пациенти с анамнеза за анемия, предизвикана от зидовудин.



4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Предклинични данни: Доказан е значителен тератогенен и/или ембриоциден потенциал на рибавирин при всички животински видове, при които са били провеждани адекватни проучвания, в дози доста под препоръчителната доза при хора. Наблюдавани са малформации на черепа, небцето, очите, челюстите, крайниците, скелета и стомашно-чревния тракт. Честотата и тежестта на тератогенните ефекти се увеличава с нарастването на дозата на рибавирин. Преживяемостта на фетусите и потомството е намалена.

Пациентки жени: Копегус не трябва да се прилага при бременни жени (вж. точка 4.3. и точка 4.4.). Трябва да се вземат изключителни мерки, за да се избегне бременност при пациентки жени. Лечението с Копегус не трябва да се започва преди получаване на отрицателни резултати от тест за бременност непосредствено преди началото на лечението. Всеки метод за контрол на бременността може да бъде неуспешен. Поради това е от критична важност жените с детероден потенциал да прилагат форма на ефективна контрацепция по време на лечението и в продължение на 4 месеца след завършването му; през това време трябва да се извършват рутинни ежемесечни тестове за бременност. При възникване на бременност по време на лечението или до 4 месеца след завършването му, пациентката трябва да бъде уведомена относно значителния тератогенен риск на рибавирин за фетуса.

Пациенти мъже и техните партньорки: Трябва да се вземат изключителни мерки, за да се избегне бременност при партньорките на пациентите мъже, лекувани с Копегус. Рибавирин се натрупва интрацелуларно и се елиминира от организма много бавно. При проучванията при животни рибавирин е предизвикал промени в сперматозоидите в дози по-ниски от клинично прилаганите. Не е известно дали рибавирин, който се съдържа в спермата, ще окаже известния си тератогенен ефект при оплождане на яйцеклетките. Пациентите мъже или техните партньорки с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани да прилагат форма на ефективна контрацепция по време на лечението с Копегус и в продължение на 7 месеца след завършването му. Преди началото на лечението трябва да се направи тест за бременност. Мъжете, чиито партньорки са бременни, трябва да бъдат инструктирани да използват презерватив, за да се сведе до минимум пренасянето на рибавирин към партньорката.

Кърмене: Не е известно дали рибавирин се излъчва в кърмата. Поради възможността от нежелани реакции при кърмачетата, кърменето трябва да се прекъсне преди началото на лечението.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Копегус не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, пегинтерферон алфа, интерферон алфа или други лекарствени продукти, които се използват в комбинация с Копегус могат да имат ефект. Направете справка също и с КХП на лекарствените продукти, които се прилагат в комбинация с Копегус за допълнителна информация.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Характерна е появата на хемолитична анемия през първите седмици от лечението с рибавирин. Хемолитичната анемия свързана с терапията с рибавирин може да доведе до влошаване на сърдечната функция и/или на влошаване на съществуващо сърдечно заболяване. При някои пациенти е наблюдавано повишаване на нивата на пикочната киселина и на индиректния билирубин във връзка с хемолитичната анемия (вж. по-долу и точка 4.4).



Употреба на рибавирин в комбинация с директни противовирусни агенти (DAA)

Въз основа на прегледа на данните за безопасност от клинични проучвания при възрастни пациенти, лекувани с DAA в комбинация с рибавирин, най-честите нежелани реакции с установена връзка с рибавирин са анемия, гадене, повръщане, астения, умора, безсъние, кашлица, диспнея, сърбеж и обрив. С изключение на анемията, по-голяма част от тези нежелани реакции не са били сериозни и са отшумяли без прекъсване на лечението.

Употреба на рибавирин в комбинация с интерферон алфа-2а или пегинтерферон алфа-2а

Нежеланите събития, изброени в тази точка, са съобщени при клиничните изпитвания и/или като нежелани лекарствени реакции от спонтанните съобщения, предимно когато Копегус е прилаган с интерферон алфа-2а или пегинтерферон алфа-2а.

Нежеланите събития, които се съобщават при пациенти, получаващи Копегус в комбинация с интерферон алфа-2а, са по същество същите като тези, съобщавани при приложение на Копегус в комбинация на пегинтерферон алфа-2а.

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Направете справка също и с КХП на лекарствени продукти, които се прилагат в комбинация с Копегус, за допълнителни нежелани ефекти на тези продукти.

Хроничен хепатит С

Най-често съобщаваните нежелани събития с Копегус в комбинация с пегинтерферон алфа-2а 180 µg са предимно леки до умерени по тежест. Повечето от тях са били контролирани без необходимост от преустановяване на лечението.

Хроничен хепатит С при пациенти, които не са се повлияли от предшестващо лечение

Като цяло, профилът на безопасност на Копегус в комбинация с пегинтерферон алфа-2а при пациенти, които не са се повлияли от предшестващо лечение, е подобен на този на нелекуваните дотогава пациенти. В едно клинично изпитване при пациенти, които не са се повлияли от предшестващо лечение с пегилиран интерферон алфа-2b/рибавирин, с експозиция на пациентите или на 48, или на 72 седмици на лечение, честотата на оттегляне поради нежелани събития или лабораторни отклонения от лечение с пегинтерферон алфа-2а и лечение с Копегус е съответно 6% и 7% в рамената, лекувани 48 седмици, и 12% и 13%, съответно, в рамената, лекувани 72 седмици. Подобни са резултатите и при пациенти с цироза или преход към цироза, като честотата на оттегляне от лечението с пегинтерферон алфа-2а и лечението с Копегус е по-висока в рамената, лекувани 72 седмици (13% и 15%) в сравнение с рамената, лекувани 48 седмици (6% и 6%). Пациентите, които са се оттеглили от предшестващата терапия с пегилиран интерферон алфа-2b/рибавирин поради хематологични токсични ефекти, не са били включени в това проучване.

При друго клинично проучване, неповлияващите се пациенти с напреднала фиброза или цироза (скор по Ishak от 3 до 6) и изходен брой тромбоцити под 50 000/ mm³ са лекувани 48 седмици. Хематологичните лабораторни отклонения, наблюдавани през първите 20 седмици от проучването, включват анемия (26% от пациентите са получили ниво на хемоглобина <10 g/dl), неутропения (30% са имали абсолютен брой неутрофили <750/ mm³) и тромбоцитопения (30% са имали брой на тромбоцитите <50 000/ mm³) (вж. точка 4.4).

Едновременно инфектиране с хроничен хепатит С и с човешкия имунодефицитен вирус



При пациенти, инфектирани едновременно с HIV-HCV, профилът на клинични нежелани събития, съобщавани при лечение с пегинтерферон алфа-2а, самостоятелно или в комбинация с рибавирин, е подобен на този, наблюдаван при пациенти, инфектирани само с HCV. При $\geq 1\%$ до $\leq 2\%$ от пациентите с HIV-HCV, получаващи Копегус и комбинирана терапия с пегинтерферон алфа-2а, се съобщават и други нежелани ефекти: хиперлактацидемия/лактацидоза, грип, пневмония, емоционална лабилност, апатия, фаринголарингеална болка, хейлит, придобита липодистрофия и хроматурия. Лечението с пегинтерферон алфа-2а е свързано с намаление на абсолютния брой на CD4+ клетките в рамките на първите 4 седмици без промяна на процента на CD4+ клетките. Намалението на броя на CD4+ клетките е обратимо при намаление на дозата или прекратяване на лечението. Приложението на пегинтерферон алфа-2а няма видимо отрицателно влияние върху контрола на HIV вирусемията по време на терапията или при проследяването. Има ограничени данни за безопасност при едновременно инфектирани пациенти с брой на CD4+ клетките $<200/\mu\text{l}$ (вж. КХП на пегинтерферон алфа-2а).

Таблица 4 показва нежеланите ефекти, съобщени при пациенти, получавали Копегус предимно в комбинация с пегинтерферон алфа-2а или интерферон алфа-2а.

Таблица 4 Нежелани реакции, съобщавани предимно при комбинация на Копегус на първо място с пегинтерферон алфа-2а или интерферон алфа-2а при пациенти с HCV						
Система на организма	Много чести $\geq 1/10$	Чести $\geq 1/100$ до $<1/10$	Нечести $\geq 1/1\,000$ до $<1/100$	Редки $\geq 1/10\,000$ до $<1/1000$	Много редки $<1/10\,000$	С неизвестна честота*
Инфекции и инфестации		Инфекция на горните дихателни пътища, бронхит, орална кандидоза, херпес симплекс	Инфекция на долните дихателни пътища, пневмония, инфекция на пикочните пътища, кожна инфекция	Ендокардит, отит на външното ухо		
Нарушения на кръвта и лимфната система	Анемия, неутропения	Тромбоцитопения, лимфаденопатия		Панцитопения	Апластична анемия	Чиста аплазия на червените кръвни клетки
Нарушения на имунната система			Саркоидоза, тиреоидит	Анафилаксия, системен лупус еритематозес, ревматоиден артрит	Идиопатична или тромботична тромбоцитопенична пурпура	Отхвърляне на чернодробна и бъбречна присадка, болест на Vogt-Koyanagi-Harada
Нарушения на ендокринната система		Хипотиреозидизъм, хипертиреозидизъм	Диабет			
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия		Дехидратация			



Система на организма	Много чести ≥1/10	Чести ≥1/100 до <1/10	Нечести ≥1/1 000 до <1/100	Редки ≥1/10 000 до <1/1000	Много редки <1/10 000	С неизвестна честота*
Психични нарушения	Депресия, безсъние	Промени на настроението, емоционални нарушения, тревожност, агресивност, нервност, понижено либидо	Суицидни идеи, халюцинации, гняв	Самоубийство, психотично разстройство		Мания, биполарно разстройство, намерение за убийство
Нарушения на нервната система	Главоболие, замайване, нарушена концентрация	Влошаване на паметта, синкоп, слабост, мигрена, хипестезия, хиперестезия, парестезия, тремор, нарушения на вкуса, кошмари, сънливост	Периферна невропатия	Кома, гърчове, лицева парализа	Церебрална исхемия	
Нарушения на очите		Замъглено зрение, болка в очите, възпаление на очите, ксерофталмия	Кървоизлив в ретината	Невропатия на зрителния нерв, оток на папилата, съдово нарушение на ретината, ретинопатия, язва на роговицата	Загуба на зрението	Серьозно отлепване на ретината
Нарушения на ухото и лабиринта		Вертиго, болка в ушите, шум в ушите	Загуба на слуха			
Сърдечни нарушения		Тахикардия, сърцебиене, периферен оток		Миокарден инфаркт, застойна сърдечна недостатъчност, ангина пекторис, надкамерна тахикардия, аритмия, предсърдно трептене, перикардит		
Съдови нарушения		Зачервяване на кожата, хипотензия	Хипертония	Мозъчен кървоизлив, васкулит		



Система на организма	Много чести $\geq 1/10$	Чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$	Нечести $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$	Редки $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$	Много редки $< 1/10\ 000$	С неизвестна честота*
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Диспнея, кашлица	Диспнея при усилие, епистаксис, назофарингит, конгестия на синусите, назална конгестия, ринит, болки в гърлото	Хрипове	Интерстициален пневмонит с фатален изход, белодробен емболизъм		
Стомашно-чревни нарушения	Диария, гадене, коремна болка	Повръщане, диспепсия, дисфагия, разязвявания в устата, кървене от венците, глосит, стоматит, метеоризъм, запек, сухота в устата	Кървене от стомашно-чревния тракт, хейлит, гингивит	Пептична язва, панкреатит		Колит, исхемичен улцерозен колит, пигментация на езика
Хепатобилиарни нарушения			Чернодробна дисфункция	Чернодробна недостатъчност, холангит, мастна чернодробна дегенерация		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алопеция, дерматит, сърбеж, суха кожа	Обрив, засилено изпотяване, псориазис, уртикария, екзема, кожно нарушение, реакция на фоточувствителност, нощно изпотяване			Токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, ангиоедем, еритема мултиформе	

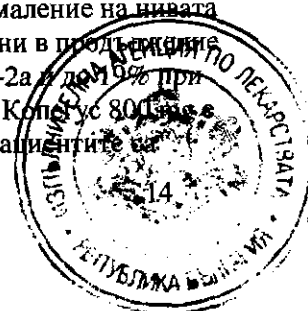


Система на организма	Много чести $\geq 1/10$	Чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$	Нечести $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$	Редки $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$	Много редки $< 1/10\,000$	С неизвестна честота*
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Миалгия, артралгия	Болка в гърба, артрит, мускулна слабост, болка в костите, болка в шията, мускулно-скелетна болка, мускулни спазми		Миозит		Рабдомиолиза
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища						Бъбречна недостатъчност, нефротичен синдром
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		Импотентност				
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Пирексия, ригор, болка, астения, умора, раздразнителност	Болка в гърдите, грипоподобно заболяване, неразположение, летаргия, горещи вълни, жажда				
Изследвания		Понижение на теглото				
Наранявания и отравяния				Предозиране на веществото		

* Установени при постмаркетинговия опит

Лабораторни стойности: При клиничните изпитвания на Копегус в комбинация с пегинтерферон алфа-2а или интерферон алфа-2а повечето от случаите на отклонения на лабораторните стойности са преодолявани с промяна на дозата (вж. точка 4.2). При комбинираното лечение с пегинтерферон алфа-2а и Копегус, до 2% от пациентите са получили повишаване на нивата на ALT, което е наложило промяна на дозата или преустановяване на лечението.

Хемолизата е доза-ограничаващата токсичност при лечение с рибавирин. Намаление на нивата на хемоглобина до $< 10\text{ g/dl}$ е наблюдавано при до 15% от пациентите, лекувани в продължение на 48 седмици с Копегус $1\,000/1\,200\text{ mg}$ в комбинация с пегинтерферон алфа-2а и до 16% при пациентите, лекувани с Копегус в комбинация с интерферон алфа-2а. Когато Копегус 800 mg е комбиниран с пегинтерферон алфа-2а в продължение на 24 седмици, 3% от пациентите са



имали намаление на нивата на хемоглобина до $<10 \text{ g/dl}$. В повечето случаи намалението на хемоглобина се появява рано по време на лечението и се стабилизира едновременно с компенсаторното увеличаване на ретикулоцитите.

Повечето случаи на анемия, левкопения и тромбоцитопения са били леки (степен 1 по критериите на СЗО). Лабораторни промени степен 2 по СЗО се съобщават за хемоглобина (4% от пациентите), левкоцитите (24% от пациентите) и тромбоцитите (2% от пациентите). Умерена (абсолютен брой неутрофили (АБН) $0,749-0,5 \times 10^9/l$) и тежка (АБН $<0,5 \times 10^9/l$) неутропения е наблюдавана при 24% (216/887) и 5% (41/887) от пациентите, получавали Копегус $1\ 000/1200 \text{ mg}$ в комбинация с пегинтерферон алфа-2а в продължение на 48 седмици.

При някои пациенти, лекувани с Копегус в комбинация с пегинтерферон алфа-2а или интерферон алфа-2а, е наблюдавано повишение на стойностите на пикочната киселина и индиректния билирубин, свързано с хемолизата, като стойностите са се върнали към изходните си нива до 4 седмици след края на лечението. В редки случаи (2/755) това е било свързано с клинични прояви (остра подагра).

Лабораторни стойности при пациенти, едновременно инфектирани с HIV-HCV
Въпреки че хематологична токсичност, проявяваща се с неутропения, тромбоцитопения и анемия, възниква по-често при пациенти с HIV-HCV, в повечето случаи тя се овладява с промяна на дозата и употреба на растежни фактори, а нечесто изисква преждевременно преустановяване на лечението. Намаление на нивата на АБН под 500 клетки/mm^3 е наблюдавано при 13% и 11% от пациентите, получаващи монотерапия с пегинтерферон алфа-2а и комбинирана терапия съответно. Наблюдавано е намаление на тромбоцитите под $50\ 000/\text{mm}^3$ при 10% и 8% от пациентите, получаващи монотерапия с пегинтерферон алфа-2а и комбинирана терапия съответно. Анемия (хемоглобин $<10 \text{ g/dl}$) се съобщава при 7% и 14% от пациентите, лекувани с монотерапия с пегинтерферон алфа-2а или комбинирана терапия съответно.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителната агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
Тел.: +35 928903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9. Предозиране

Няма съобщения за случаи на предозиране на Копегус при клиничните изпитвания. Наблюдавани са случаи на хипокалциемия и хипомагнезиемия при лица, лекувани с дози четири пъти по-високи от максималните препоръчителни дози. При много от тези случаи рибавирин е прилаган интравенозно. Поради големия обем на разпределение на рибавирин, хемодиализата не отстранява ефективно значими количества от продукта.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства



Фармакотерапевтична група: Нуклеозиди и нуклеотиди (с изключение на инхибиторите на обратната транскриптаза), АТС код: J05A P01.

Механизъм на действие: Рибавирин е синтетичен нуклеозиден аналог, който показва активност *in vitro* срещу някои РНК и ДНК вируси. Механизмът, по който рибавирин оказва ефекта си срещу HCV, е неизвестен.

При отговарящи пациенти с хепатит С, лекувани със 180 µg пегинтерферон алфа-2a, нивата на HCV РНК намаляват двуфазно. Първата фаза на намаление се наблюдава 24 до 36 часа след първата доза на пегинтерферон алфа-2a, последвана от втората фаза на намаление, която продължава през следващите 4 до 16 седмици при пациентите, достигащи траен отговор. Копегус няма значим ефект върху началната вирусна кинетика през първите 4 до 6 седмици при пациенти, лекувани с комбинация от Копегус и пегилиран интерферон алфа-2a или интерферон алфа.

При няколко клинични изпитвания е изследвана монотерапия с пероралните форми на рибавирин като лечение на хроничен хепатит С. Резултатите от тези изследвания показват, че монотерапията с рибавирин няма ефект върху елиминирането на хепатитния вирус (HCV-РНК) или за подобряване на чернодробната хистология след 6 до 12 месеца на лечение и 6 месеца на проследяване.

Клинична ефикасност и безопасност

Копегус в комбинация с DAA

Направете справка с КХП на съответния директно действащ противовирусен агент за пълно описание на клиничните данни за тази комбинация. В настоящата КХП е представено само описанието за употреба на Копегус с (пег) интерферон.

Копегус в комбинация с пегинтерферон алфа-2a

Предвидимост на отговора

Моля, направете справка с КХП на пегинтерферон алфа-2a.

Резултати от проучванията при нелекувани преди това пациенти

Ефикасността и безопасността на комбинацията Копегус с пегинтерферон алфа-2a са установени в две пилотни проучвания (NV15801 + NV15942), включващи общо 2 405 пациенти. Изследваната популация е включвала пациенти, нелекувани дотогава с интерферон, с хроничен хепатит С, потвърден от измерими нива на серумна HCV РНК, повишени нива на ALT и чернодробна биопсия, отговаряща на хронична хепатит С инфекция. В проучването NR15961 са включвани само пациенти, инфектирани едновременно с HIV-HCV (вж. Таблица 13). Тези пациенти са имали стабилно HIV заболяване и среден брой CD4 Т-клетки около 500 клетки/µl.

Проучването NV15801 (1 121 лекувани пациенти) сравнява ефикасността на 48-седмично лечение с пегинтерферон алфа-2a (180 µg веднъж седмично) и Копегус (1 000/1 200 mg дневно) в комбинация с монотерапия с пегинтерферон алфа-2a или с комбинирана терапия с интерферон алфа-2b и рибавирин. Комбинацията пегинтерферон алфа-2a и Копегус е значимо по-ефикасна от комбинацията интерферон алфа-2b и рибавирин или монотерапията с пегинтерферон алфа-2a.

Проучването NV15942 (1 284 лекувани пациенти) сравнява ефикасността на лечение с различна продължителност (24 и 48 седмици) и на две дозировки Копегус (800 mg и 1 000/1 200 mg).



За пациентите с моноинфекция с HCV и с едновременна инфекция с HIV-HCV, за схемите на лечение, продължителността на терапията и изхода от проучването вижте съответно Таблици 5, 6, 7 и 13. Вирусологичният отговор е определен като неизмерими HCV РНК при измерване с COBAS AMPLICOR™ HCV Test, версия 2.0 (граница на откриване 100 копия/ml, еквивалентни на 50 IU/ml), а траен отговор като една отрицателна проба приблизително 6 месеца след края на лечението.

Таблица 5 Вирусологичен отговор на общата популация (включително пациенти със и без цироза)			
	Проучване NV15942	Проучване NV15801	
	Копегус 1 000/1 200 mg и пегинтерферон алфа-2а 180 µg (N = 436) 48 седмици	Копегус 1 000/1 200 mg и пегинтерферон алфа-2а 180 µg (N = 453) 48 седмици	Ribavirin 1 000/1 200 mg и интерферон алфа-2b 3 MIU (N = 444) 48 седмици
Отговор в края на лечението	68%	69%	52%
Общ траен отговор	63%	54%*	45%*

*95% доверителен интервал (CI) за разликата: 3% до 16% р-стойност (стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,003

Вирусологичните отговори на пациентите с HCV моноинфекция, лекувани с комбинираната терапия Копегус и пегинтерферон алфа-2а по отношение на генотипа и вирусното натоварване преди лечението и по отношение на генотипа, вирусното натоварване преди лечението и бързият вирусологичен отговор на 4-та седмица са обобщени съответно в Таблица 6 и Таблица 7. Резултатите от проучването NV15942 дават основание да се препоръчат схемите на лечение, основаващи се на генотипа, изходното вирусно натоварване и вирусологичния отговор на 4-та седмица (вж. Таблици 1, 6 и 7).

Разликата между схемите на лечение обикновено не се повлиява от наличието/липсата на цироза; поради това препоръките за генотип 1, 2 или 3 са независими от тази изходна характеристика.



Таблица 6 Траен вирусологичен отговор, основаващ се на генотипа и вирусното натоварване преди лечението, след комбинирана терапия с Копегус и пегинтерферон алфа-2а						
	Проучване NV15942				Проучване NV15801	
	Копегус 800 mg и PEG-IFN алфа-2а 180µg 24 седмици	Копегус 1 000/1 200 mg и PEG-IFN алфа-2а 180µg 24 седмици	Копегус 800 mg и PEG-IFN алфа-2а 180µg 48 седмици	Копегус 1 000/1 200 mg и PEG-IFN алфа-2а 180µg 48 седмици	Копегус 1 000/1 200 mg и PEG-IFN алфа-2а 180µg 48 седмици	Ribavirin 1 000/1 200 mg и интерферо н алфа-2b 3 MIU 48 седмици
Генотип 1	29% (29/101)	42% (49/118)†	41% (102/250)*	52% (142/271)*†	45% (134/298)	36% (103/285)
Ниско вирусно натоварва не	41% (21/51)	52% (37/71)	55% (33/60)	65% (55/85)	53% (61/115)	44% (41/94)
Високо вирусно натоварва не	16% (8/50)	26% (12/47)	36% (69/190)	47% (87/186)	40% (73/182)	33% (62/189)
Генотип 2/3	84% (81/96)	81% (117/144)	79% (78/99)	80% (123/153)	71% (100/140)	61% (88/145)
Ниско вирусно натоварва не	85% (29/34)	83% (39/47)	88% (29/33)	77% (37/48)	76% (28/37)	65% (34/52)
Високо вирусно натоварва не	84% (52/62)	80% (78/97)	74% (49/66)	82% (86/105)	70% (72/103)	
Генотип 4	0% (0/5)	67% (8/12)	63% (5/8)	82% (9/11)	77% (10/13)	



Ниско вирусно натоварване = $\leq 800\,000$ IU/ml; Високо вирусно натоварване = $> 800\,000$ IU/ml

*Копегус 1 000/1 200 mg + пегинтерферон алфа-2а 180 μ g, 48 седмици спрямо Копегус 800 mg + пегинтерферон алфа-2а 180 μ g, 48 седм.: Odds ratio (95% CI) = 1,52 (1,07 до 2,17) p-стойност (стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,020

†Копегус 1 000/1 200 mg + пегинтерферон алфа-2а 180 μ g, 48 седмици спрямо Копегус 1 000/1 200 mg + пегинтерферон алфа-2а 180 μ g, 24 седм.: Odds ratio (95% CI) = 2,12 (1,30 до 3,46) p-стойност (стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,002

Възможността да се обмисли скъсяване на продължителността на лечение до 24 седмици при пациенти с генотип 1 и 4 е изследвана въз основа на продължителния бърз вирусологичен отговор, наблюдаван при пациенти с бърз вирусологичен отговор на 4-та седмица при проучвания NV15942 и ML17131 (вж. Таблица 7).

Таблица 7 Траен вирусологичен отговор въз основа на бързия вирусологичен отговор на 4-та седмица при генотип 1 и 4 след комбинирана терапия с Копегус и пегинтерферон алфа-2а при пациенти с HCV

	Проучване NV15942		Проучване ML17131
	Копегус 1 000/1 200 mg и пегинтерферон алфа- 2а 180 μ g 24 седмици	Копегус 1 000/1 200 mg и пегинтерферон алфа-2а 180 μ g 48 седмици	Копегус 1 000/1 200 mg и пегинтерферон алфа- 2а 180 μ g 24 седмици
Генотип 1 БВО	90% (28/31)	92% (47/51)	77% (59/77)
Ниско вирусно натоварване	93% (25/27)	96% (26/27)	80% (52/65)
Високо вирусно натоварване	75% (3/4)	88% (21/24)	58% (7/12)
Генотип 1 не-БВО	24% (21/87)	43% (95/220)	-
Ниско вирусно натоварване			-
Високо вирусно натоварване	27% (12/44) 21% (9/43)	50% (31/62) 41% (64/158)	-
Генотип 4 БВО	(5/6)	(5/5)	92% (22/24)
Генотип 4 не-БВО	(3/6)	(4/6)	-

Ниско вирусно натоварване = $\leq 800\,000$ IU/ml; Високо вирусно натоварване = $> 800\,000$ IU/ml

БВО = бърз вирусологичен отговор (HCV РНК не се открива) на 4-та седмица и HCV РНК не се открива на 24-та седмица.

Макар и ограничени, данните показват, че намаляването на лечението до 24 седмици би могло да се свърже с повишен риск от рецидив (вж. Таблица 9).



Таблица 8 Рецидив на вирусологичния отговор в края на лечението при популация с бърз вирусологичен отговор			
	Проучване NV15942		Проучване NV15801
	Копегус 1 000/1 200 mg и пегинтерферон алфа- 2а 180 µg 24 седмици	Копегус 1 000/1 200 mg и пегинтерферон алфа- 2а 180 µg 48 седмици	Копегус 1 000/1 200 mg и пегинтерферон алфа- 2а 180 µg 48 седмици
Генотип 1 БВО	6,7% (2/30)	4,3% (2/47)	0% (0/24)
Ниско вирусно натоварване	3,8% (1/26)	0% (0/25)	0% (0/17)
Високо вирусно натоварване	25% (1/4)	9,1% (2/22)	0% (0/7)
Генотип 4 БВО	(0/5)	(0/5)	0% (0/4)

Възможността за намаляване на продължителността на лечение до 16 седмици при пациенти с генотип 2 или 3 е изпитвана въз основа на продължителния вирусологичен отговор, наблюдаван при пациенти с бърз вирусологичен отговор на седмица 4-та при проучване NV17317 (вж. Таблица 9).

При проучване NV17317 при пациенти, инфектирани с вирусен генотип 2 или 3, всички пациенти са получавали пегинтерферон алфа-2а 180 µg s.c. веднъж седмично и Копегус в доза 800 mg и са рандомизирани за лечение 16 или 24 седмици. Лечението с обща продължителност 16 седмици е довело до по-нисък продължителен вирусологичен отговор (65%) в сравнение с лечението от 24 седмици (76%) ($p < 0,0001$).

Продължителният вирусен отговор, постигнат с 16 седмици на лечение и с 24 седмици на лечение, е изследван и чрез ретроспективен анализ на подгрупа пациенти, които са били HCV РНК отрицателни на седмица 4-та и са имали НВН на изходно ниво (вж. Таблица 9).

Таблица 9 Продължителен вирусологичен отговор - общ и основаващ се на бърз вирусологичен отговор на 4-та седмица за генотип 2 или 3 след комбинирана терапия с Копегус и пегинтерферон алфа-2а при пациенти с HCV				
	Проучване NV17317			
	Копегус 800 mg и пегинтерферон алфа-2а 180 µg 16 седмици	Копегус 800 mg и пегинтерферон алфа-2а 180 µg 24 седмици	Разлика в лечението 95% CI	p-стойност
Генотип 2 или 3	65% (443/679)	76% (478/630)	-10,6% [-15,5% ; -0,06 %]	$P < 0,0001$
Генотип 2 или 3 БВО	82% (378/461)	90% (370/410)	-8,2% [-12,8% ; -3,7%]	$P = 0,0006$
Ниско вирусно натоварване	89% (147/166)	94% (141/150)	-5,4% [-12% ; 0,9 %]	$P = 0,11$
Високо вирусно натоварване	78% (231/295)	88% (229/260)	-9,7% [-15,9% ; -3,6%]	$P = 0,002$

Ниско вирусно натоварване = $\leq 800\ 000\ IU/ml$ на изходно ниво; Високо вирусно натоварване = $> 800\ 000\ IU/ml$ на изходно ниво,

БВО = бърз вирусологичен отговор (HCV РНК отрицателни) на 4-та седмица.



Засега не е ясно дали по-висока доза Копегус (напр., 1 000/1 200 mg на ден въз основа на телесното тегло) води до по-висока честота на ТВО отколкото 800 mg на ден, когато лечението се скъси до 16 седмици.

Данните показват, че намаляването на лечението на 16 седмици е свързано с по-висок риск от рецидив (вж. Таблица 10).

Таблица 10 Рецидив на вирусологичния отговор след края на лечението при пациенти с генотип 2 или 3 с бърз вирусологичен отговор				
Проучване NV17317				
	Копегус 800 mg и пегинтерферон алфа-2а 180 µg 16 седмици	Копегус 800 mg и пегинтерферон алфа-2а 180 µg 24 седмици	Разлика в лечението 95% CI	р-стойност
Генотип 2 или 3 БВО	15% (67/439)	6% (23/386)	9,3% [5,2% ; 13,6%]	P<0,0001
Ниско вирусно натоварване	6% (10/155)	1% (2/141)	5% [0,6% ; 10,3%]	P=0,04
Високо вирусно натоварване	20% (57/284)	9% (21/245)	11,5% [5,6% ; 17,4%]	P=0,0002

Хроничен хепатит С при пациенти, които не са се повлияли от предшестващо лечение

При проучване MV17150 пациентите, които не са се повлияли от предшестващо лечение с пегилиран интерферон алфа-2b плюс рибавирин, са били рандомизирани за четири различни видове лечение:

- пегинтерферон алфа-2а 360 µg /седмично за 12 седмици, последвано от 180 µg/седмично за още 60 седмици
- пегинтерферон алфа-2а 360 µg/седмично за 12 седмици, последвано от 180 µg/седмично за още 36 седмици
- пегинтерферон алфа-2а 180 µg/седмично за 72 седмици
- пегинтерферон алфа-2а 180 µg/седмично за 48 седмици

Всички пациенти са получавали Копегус (1000 или 1200 mg/на ден) в комбинация с пегинтерферон алфа-2а. Всички рамена, които са били лекувани, са оставени за проследяване 24 седмици без лечение.

Множественият регресионен анализ и сборен анализ на групите, оценяващи влиянието на продължителността на лечението и употребата на въвеждаща доза, категорично идентифицират продължителността на лечение от 72 седмици като основна причина за достигане на траен вирусологичен отговор. В Таблица 11 са показани разликите в трайния вирусологичен отговор (ТВО), основаващи се на продължителността на лечението, демографските данни и най-добрия получен отговор от предходни лечения.



Таблица 11 Вирусологичен отговор (ВО) на седмица 12 и траен вирусологичен отговор (ТВО) при пациенти с вирусологичен отговор на седмица 12 след лечение с комбинирана терапия Копегус и пегинтерферон алфа-2а при пациенти, които не са се повлияли от пегинтерферон алфа-2b плюс рибавирин

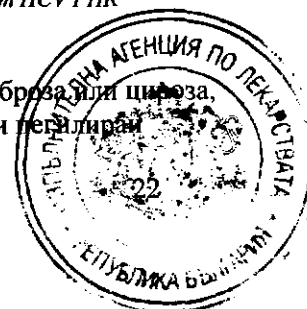
	Копегус 1 000/1 200 mg и пегинтерферон алфа-2а 360/180 или 180 µg 72 или 48 седмици (N = 942) Пациенти с ВО на седмица 12 ^a (N = 876)	Копегус 1 000/1 200 mg и пегинтерферон алфа-2а 360/180 или 180 µg 72 седмици (N = 473) ТВО при пациенти с ВО на седмица 12 ^b (N = 100)	Копегус 1 000/1 200 mg и пегинтерферон алфа-2а 360/180 или 180 µg 48 седмици (N = 469) ТВО при пациенти с ВО на седмица 12 ^b (N = 57)
Общо			
Ниско вирусно натоварване	18% (157/876)	57% (57/100)	35% (20/57)
Високо вирусно натоварване	35% (56/159)	63% (22/35)	38% (8/21)
	14% (97/686)	54% (34/63)	32% (11/34)
Генотип 1/4			
Ниско вирусно натоварване	17% (140/846)	55% (52/94)	35% (16/46)
Високо вирусно натоварване	35% (54/154)	63% (22/35)	37% (7/19)
	13% (84/663)	52% (30/58)	35% (9/26)
Генотип 2/3			
Ниско вирусно натоварване	58% (15/26)	(4/5)	(3/10)
Високо вирусно натоварване	(2/5)	—	(1/2)
	(11/19)	(3/4)	(1/7)
Стадий на цироза			
Цироза	8% (19/239)	(6/13)	(3/6)
Без цироза	22% (137/633)	59% (51/87)	34% (17/50)
Най-добър отговор по време на предходно лечение			
≥2log ₁₀ понижение в HCV РНК	28% (34/121)	68% (15/22)	(6/12)
<2log ₁₀ понижение в HCV РНК	12% (39/323)	64% (16/25)	(5/14)
Липсва най-добър предходен отговор	19% (84/432)	49% (26/53)	29% (9/31)

Високо вирусно натоварване = >800 000 IU/ml, Ниско вирусно натоварване = ≤800 000 IU/ml.

a При пациенти, при които е постигнато потискане на вируса (неизмерима HCV РНК, <50 IU/mL) на седмица 12, се счита, че има вирусологичен отговор на седмица 12. Пациенти, при които липсват HCV РНК резултати на седмица 12, са изключени от анализа.

b Пациенти, при които е постигнато потискане на вируса на седмица 12, но при които липсват HCV РНК резултати в края на проследяването, се считат за неповлияли се.

При проучването HALT-C, пациентите с хроничен хепатит С и напреднала фиброза или цироза, които не са се повлияли от предшестваща монотерапия с интерферон алфа или пегилиран



интерферон алфа или с комбинирана терапия с рибавирин, са били лекувани с пегинтерферон алфа-2а 180 µg седмично и Копегус 1 000/1 200 mg дневно. Пациентите, които са достигнали неизмерими нива на HCV РНК след 20 седмици на лечение, са останали на комбинирана терапия с пегинтерферон алфа-2а плюс Копегус общо 48 седмици и след това са проследявани за 24 седмици след края на лечението. Вероятността от траен вирусологичен отговор варира в зависимост от предходната терапевтична схема (вж. Таблица 12).

Таблица 12 Траен вирусологичен отговор при HALT-C според предходната терапевтична схема при неповлиялата се популация

Предходно лечение	Копегус 1 000/1 200 mg и пегинтерферон алфа-2а 180 µg
	48 седмици
Интерферон	27% (70/255)
Пегилиран интерферон	34% (13/38)
Интерферон плюс рибавирин	13% (90/692)
Пегилиран интерферон плюс рибавирин	11% (7/61)

Пациенти с HCV с нормални стойности на ALT

При проучването NR16071, пациенти с HCV с нормални стойности на ALT, са рандомизирани да получават пегинтерферон алфа-2а 180 µg седмично заедно с Копегус в доза 800 mg дневно в продължение на 24 или 48 седмици, последвано от период на проследяване без лечение от 24 седмици или контролна група, на която не е прилагано лечение в продължение на 72 седмици. Трайните вирусологични отговори, съобщавани в терапевтичните групи на това проучване, са подобни на съответните терапевтични групи от проучването NV15942.

Деца и юноши

При спонсорираното от изследователя проучване CHIPS (Chronic Hepatitis C International Paediatric Study, Международно проучване на хроничен хепатит С при деца), 65 деца и юноши (6-18-годишна възраст) с хронична HCV инфекция са лекувани с пегинтерферон алфа-2а 100 µg/m² s.c. веднъж седмично и Копегус 15 mg/kg дневно в продължение на 24 седмици (при генотип 2 и 3) или за 48 седмици (при всички други генотипи). Предварителните и ограничени данни за безопасност не показват видими отклонения от известния профил на безопасност на комбинацията при възрастни с хронична HCV инфекция, но не се съобщава за възможното повлияване на растежа, което е важно. Резултатите за ефикасност са подобни на тези, съобщени при възрастните.

Пациенти, инфектирани едновременно с HIV-HCV

Вирусологичните отговори на пациенти, лекувани с комбинирана терапия с Копегус и пегинтерферон алфа-2а, по отношение на генотипа и вирусното натоварване преди лечението при пациенти, едновременно инфектирани с HIV-HCV, са обобщени в Таблица 13 по-долу.



Таблица 13 Траен вирусологичен отговор, основаващ се на генотипа и вирусното натоварване преди лечението, след комбинирана терапия с Копегус и пегинтерферон алфа-2а при пациенти, инфектирани едновременно с HIV-HCV

Проучване NR15961			
	Интерферон алфа-2а 3 MIU и Копегус 800 mg 48 седмици	Пегинтерферон алфа-2а 180 µg и Плацебо 48 седмици	Пегинтерферон алфа-2а 180 µg и Копегус 800 mg 48 седмици
Всички пациенти	12% (33/285)*	20% (58/286)*	40% (116/289)*
Генотип 1	7% (12/171)	14% (24/175)	29% (51/176)
Ниско вирусно натоварване	19% (8/42)	38% (17/45)	61% (28/46)
Високо вирусно натоварване	3% (4/129)	5% (7/130)	18% (23/130)
Генотип 2-3	20% (18/89)	36% (32/90)	62% (59/95)
Ниско вирусно натоварване	27% (8/30)	38% (9/24)	61% (17/28)
Високо вирусно натоварване	17% (10/59)	35% (23/66)	63% (42/67)

Ниско вирусно натоварване = $\leq 800\,000$ IU/ml; Високо вирусно натоварване = $> 800\,000$ IU/ml

* пегинтерферон алфа-2а 180 µg + Копегус 800 mg спрямо интерферон алфа-2а 3 MIU + Копегус 800 mg: Odds ratio (95% CI) = 5,40 (3,42 до 8,54), p-стойност (стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel) = $< 0,0001$;

пегинтерферон алфа-2а 180 µg + Копегус 800 mg спрямо пегинтерферон алфа-2а 180 µg: Odds ratio (95% CI) = 2,89 (1,93 до 4,32), p-стойност (стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel) = $< 0,0001$;

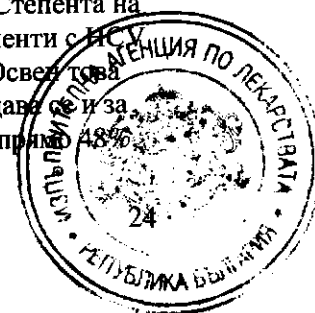
Интерферон алфа-2а 3 MIU + Копегус 800 mg спрямо пегинтерферон алфа-2а 180 µg: Odds ratio (95% CI) = 0,53 (0,33 до 0,85), p-стойност (стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel) = $< 0,0084$

Едно последващо проучване (NV18209) при пациенти, инфектирани едновременно с HCV генотип 1 и HIV, сравнява лечението с пегинтерферон алфа-2а 180 µg /седмично и Копегус 800 mg или 1 000 mg (< 75 kg)/1 200 mg (≥ 75 kg) дневно в продължение на 48 седмици. Проучването не дава възможност за обсъждане на ефикасността. Профилите на безопасност в двете групи с Копегус съответстват на известния профил на безопасност на комбинираното лечение с пегинтерферон алфа-2а плюс Копегус и не са показателни за никакви съществени разлики, с изключение на леко повишение на случаите с анемия в групата с висока доза Копегус.

Рибавирин в комбинация с интерферон алфа-2а

Терапевтичната ефикасност на интерферон алфа-2а самостоятелно и в комбинация с рибавирин за перорално приложение е сравнявана при клиничните изпитвания върху „наивни“ (нелекувани преди това пациенти) и пациенти с рецидив, които са имали вирусологично, биохимично и хистологично доказан хроничен хепатит С. Шест месеца след края на лечението са оценени продължителният биохимичен и вирусологичен отговор, както и хистологичното подобрене.

При пациентите с рецидив (M23136; N=99) е наблюдавано десетократно статистически значимо повишение (от 4% на 43%; $p < 0,01$) на продължителния вирусологичен и биохимичен отговор. Благоприятният профил на комбинираната терапия се отразява и на степента на отговор по отношение на HCV генотипа или изходното вирусно натоварване. Степента на траен отговор в групите с комбинация и с монотерапия с интерферон при пациенти с HCV генотип-1 е съответно 28% спрямо 0%, а при генотип не-1 е 58% спрямо 8%. Освен това хистологичното подобрене също е в полза на комбинираната терапия. Съобщава се и за 48% поддържащи благоприятни резултати (монотерапия спрямо комбинация; 6% спрямо комбинация).



$p < 0,04$) от едно малко публикувано проучване при нелекувани пациенти ($N=40$) с приложение на интерферон алфа-2а (3 MIU три пъти седмично) и рибавирин.

5.2 Фармакокинетични свойства

Рибавирин се абсорбира бързо след перорално приложение на единична доза Копегус (медиана на $T_{max} = 1-2$ часа). Средният полуживот на рибавирин в крайната фаза след приложение на единични дози Копегус варира от 140 до 160 часа. Литературните данни за рибавирин показват екстензивна абсорбция, като приблизително 10% от белязаната доза се екскретира с фекалиите. Абсолютната бионаличност обаче е приблизително 45% - 65%, което изглежда се дължи на метаболизма при първо преминаване през черния дроб. Има приблизително линейна зависимост между дозата и AUC_{∞} след еднократни дози от 200-1 200 mg рибавирин. Средният видим перорален клирънс на рибавирин след еднократни дози Копегус от 600 mg варира от 22 до 29 литра/час. След приложение на Копегус, обемът на разпределение е приблизително 4 500 литра. Рибавирин не се свързва с плазмените протеини.

Доказано е, че след еднократна перорална доза Копегус рибавирин има висока интер- и интраиндивидуална фармакокинетична вариабилност (интраиндивидуалната вариабилност е $\leq 25\%$ за AUC и C_{max}), което може да се дължи на голямата степен на метаболизма при първо преминаване и транспортирането му във и извън кръвния компартимент.

Транспортът на рибавирин в неплазмените компартименти е най-подробно проучен в еритроцитите и е установено, че се осъществява предимно чрез e_s -тип уравновесяващ нуклеозиден преносител. Този вид преносител присъства практически във всички видове клетки и това може да обясни големия обем на разпределение на рибавирин. Съотношението на концентрациите на рибавирин в цяла кръв: плазма е приблизително 60:1; излишъкът от рибавирин в цяла кръв съществува като нуклеотиди на рибавирин, секвестирани в еритроцитите.

Рибавирин има два пътя на метаболизъм: 1) път на обратимо фосфорилиране и 2) път на разграждане посредством деривозилиране и амидна хидролиза до триазолов карбоксикиселинен метаболит. Рибавирин и неговите триазолов карбоксамиден и триазолов карбоксикиселинен метаболит също се екскретират през бъбреците.

По литературни данни след многократно прилагане рибавирин се натрупва в плазмата в голяма степен, като AUC_{12h} при многократно прилагане е 6 пъти по-голяма отколкото след прилагане на еднократна доза. След перорално приложение на 600 mg два пъти дневно, стационарно състояние се достига приблизително за 4 седмици, като средните стационарни плазмени концентрации са приблизително 2 200 ng/ml. След преустановяване на приложението полуживотът е приблизително 300 часа, което вероятно отразява бавното елиминиране от неплазмените компартименти.

Ефект на храната: Бионаличността на еднократна перорална доза от 600 mg Копегус се повишава при прилагането ѝ с храна с високо съдържание на мазнини. Показателите за експозицията на рибавирин $AUC_{(0-192h)}$ и C_{max} се увеличават с 42% и 66% съответно, когато Копегус се прилага със закуска с високо съдържание на мазнини, в сравнение с приложението на гладно. Клиничното значение на резултатите от това проучване с еднократна доза не е известно. Експозицията на рибавирин след многократно приложение заедно с храна е сравнима при пациенти, получаващи пегинтерферон алфа-2а и Копегус и интерферон алфа-2b и рибавирин. За да се постигнат оптимални плазмени концентрации на рибавирин, препоръчва се рибавирин да се приема с храна.

Бъбречна функция: Видимият клирънс на рибавирин е намален при пациенти с бъбречна недостатъчност, с клирънс ≤ 50 ml/min, включително пациенти с ESRD на хронична хемодиализа, с



приблизително 30% от стойността, установена при пациенти с нормална бъбречна функция. Въз основа на малко проучване при пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс ≤ 50 ml/min), получаващи намалени дневни дози 600 mg и 400 mg Копегус, съответно е установена с 20% до 30% по-висока плазмена експозиция на рибавирин (AUC) в сравнение с пациентите с нормална бъбречна функция (креатининов клирънс >80 ml/min), получаващи стандартна доза Копегус. При пациенти с ESRD на хронична хемодиализа, лекувани с дневни дози 200 mg Копегус, показват средната експозиция на рибавирин (AUC) е била приблизително 20% по-ниска в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция, получаващи стандартната дневна доза Копегус 1 000/1 200 mg. Плазменият рибавирин се отстранява чрез хемодиализа с коефициент на екстракция приблизително 50%; поради големия обем на разпределение на рибавирин обаче, хемодиализата не отстранява ефективно значими количества рибавирин от организма. При пациенти с умерено и тежко бъбречно увреждане, получаващи дозите, оценявани в това проучване, е наблюдавана повишена честота на нежелани лекарствени реакции.

Въз основа на фармакокинетично моделиране и стимулиране се препоръчва коригиране на дозата при пациенти със значително бъбречно увреждане (вж. точка 4.2). Очаква се тези коригирани дози да доведат до плазмена експозиция на рибавирин, сравнима с достигнатата при пациенти с нормална бъбречна функция, получаващи стандартната доза Копегус. Повечето от препоръчаните дози не са били проучвани в клинични изпитвания.

Чернодробна функция: Фармакокинетиката на рибавирин след приложение на еднократна доза при пациенти с леко, умерено или тежко нарушение на чернодробната функция (A, B или C според Класификацията на Child-Pugh) е подобна на тази при нормалните контроли.

Приложение при пациенти в старческа възраст (над 65-годишна възраст): Не са провеждани специфични фармакокинетични изследвания при лица в старческа възраст. При едно публикувано популационно фармакокинетично проучване обаче възрастта не е ключов фактор за кинетиката на рибавирин; определящият фактор е бъбречната функция.

Пациенти под 18 годишна възраст: За тази популация направете справка с КХП на лекарствените продукти, които са показани за приложение в комбинация с Копегус. Не е провеждан фармакокинетичен анализ за Копегус при пациенти под 18 годишна възраст.

Популационна фармакокинетика: Извършен е популационен фармакокинетичен анализ с използване на стойностите на плазмените концентрации от пет клинични изпитвания. Въпреки че телесното тегло и расата са били статистически значими ковариати в модела на клирънс, само ефектът на телесното тегло е бил клинично значим. Клирънсът нараства като функция от телесното тегло и е предвидено вариране от 17,7 до 24,8 l/h за граници на теглото от 44 до 155 kg. Креатининовият клирънс (до 34 ml/min.) не повлиява клирънса на рибавирин.

Преминаване в семенната течност: Проучвано е преминаването на рибавирин в семенната течност. Концентрациите на рибавирин в семенната течност са почти два пъти по-високи в сравнение с тази в серума. Въпреки това е изчислено, че системната експозиция на рибавирин на партньорката, имаща сексуален контакт с лекуван пациент, е изключително ограничена в сравнение с терапевтичните плазмени концентрации на рибавирин.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Рибавирин е ембриотоксичен и/или тератогенен за всички животински видове, при които са били провеждани адекватни проучвания, в дози доста под препоръчителната доза при хора. Наблюдавани са малформации на черепа, небцето, очите, челюстите, крайниците, скелета и стомашно-чревния тракт. Честотата и тежестта на тератогенните ефекти се увеличават с нарастването на дозата. Преживяемостта на фетусите и потомството е намалена.



При експериментални проучвания върху животни, включително върху кучета и маймуни, основните таргетни клетки за токсичността на рибавирин са еритроцитите. Анемията възниква малко след началото на приложение, но тя е бързо обратима при преустановяване на третирането. Хипопластична анемия е наблюдавана само при плъхове при най-високата доза 160 mg/kg дневно в условията на субхронично проучване.

Намален брой левкоцити и/или лимфоцити се установява постоянно при проучванията за токсичност при многократно прилагане върху гризачи и кучета и преходно при маймуни, на които е прилаган рибавирин при субхроничното проучване. Проучвания за токсичност при многократно прилагане при плъхове показват тимусна лимфоидна недостатъчност и/или недостатъчност на тимус-зависимите участъци в далака (периартериолните лимфоидни обвивки, бялата пулпа) и мезентериалните лимфни възли. След многократно прилагане на рибавирин при кучета е отбелязана увеличена дилатация/некроза на интестиналните крипти на дуоденума, както и хронично възпаление на тънките черва и ерозия на илеума.

При проучвания с многократно приложение при мишки за изследване на ефектите на рибавирин върху тестисите и спермата, са наблюдавани аномалии на сперматозоидите при дози при животните доста по-ниски от терапевтичните. След преустановяване на третирането е наблюдавано практически пълно възстановяване от индуцираните от рибавирин токсични ефекти върху тестисите, в рамките на един до два цикъла на сперматогенезата.

Проучванията за генотоксичност показват, че рибавирин проявява известен генотоксичен ефект. Рибавирин показва активност при *in vitro* тест за трансформации. Генотоксична активност е наблюдавана в *in vivo* микронуклеус тест при мишки. Тестът за доминантни летални мутации при плъхове е отрицателен, което показва, че ако при плъхове възникват мутации, те не се предават чрез мъжките гамети. Рибавирин е възможен канцероген за човека.

Приложението на рибавирин и пегинтерферон алфа-2а в комбинация не предизвиква неочаквана токсичност при маймуни. Най-голямата промяна, свързана с третирането с рибавирин, е обратима лека до умерена анемия, тежестта на която е по-голяма от тази, предизвикана от всяко едно от активните вещества поотделно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:

Царевично нишесте прежелатинизирано

Натриев нишестен глюколат (тип А)

Микрокристална целулоза (Е 460)

Царевично нишесте

Магнезиев стеарат (Е 572)

Филмово покритие:

Хипромелоза

Талк

Титанов диоксид (Е171)

Жълт железен оксид (Е172)

Червен железен оксид (Е172)

Етилцелулоза водно диспергирана

Триацетин



6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

4 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Копегус се продава в бутилки от полиетилен с висока плътност (HDPE) с полипропиленова капачка на винт, защитена от отваряне от деца, съдържащи 28, 42, 112 или 168 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рош България ЕООД, ул. "Бяло поле" №16, София 1618, България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20020785

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 27 септември 2002 г.

Дата на последно подновяване: 16 юни 2008 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Май 2021 г.

