

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO,
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Copegus, 200 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 200 mg rybawiryny (*Ribavirinum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Bładoróżowa, płaska owalna tabletki powlekana (z napisem RIB 200 po jednej stronie i ROCHE po drugiej).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Copegus przeznaczony jest do leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, wyłącznie w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a lub interferonem alfa-2a. Nie stosować w monoterapii.

Podawanie produktu Copegus w terapii skojarzonej z peginterferonem alfa-2a lub interferonem alfa-2a jest wskazane u dorosłych pacjentów, u których stwierdza się w surowicy HCV-RNA, w tym u osób z wyrównaną marskością wątroby (patrz punkt 4.4). Leczenie skojarzone z peginterferonem alfa-2a jest również wskazane u pacjentów ze współistniejącym klinicznie stabilnym zakażeniem HIV, również w przypadkach z wyrównaną marskością wątroby (patrz punkt 4.3). Copegus w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a jest wskazany u pacjentów uprzednio nieleczonych i u pacjentów, u których niepowodzeniem zakończyło się poprzednie leczenie interferonem alfa (pegylowanym lub niepegylowanym), stosowanym w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną.

Przed zastosowaniem leku w terapii skojarzonej z peginterferonem alfa-2a lub interferonem alfa-2a zaleca się także zapoznanie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) każdego z tych produktów.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

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 teratogennie, nie należy tabletek łamać ani kruszyć.

Dawkowanie

Produkt Copegus jest stosowany w terapii skojarzonej z peginterferonem alfa-2a lub interferonem alfa-2a. Dokładna dawka i długość leczenia zależą od rodzaju podawanego interferonu.

Przed zastosowaniem peginterferonu alfa-2a lub interferonu alfa-2a w terapii skojarzonej z produktem Copegus zaleca się także zapoznanie z ChPL każdego z tych produktów.

Dawkowanie w leczeniu skojarzonym z peginterferonem alfa-2a

Zalecana dawka

Zalecana dawka produktu Copegus w terapii skojarzonej z peginterferonem alfa-2a w postaci roztworu do wstrzykiwań zależy od genotypu wirusa oraz masy ciała pacjenta (patrz Tabela 1).

Czas leczenia

Czas leczenia w terapii skojarzonej z peginterferonem alfa-2a zależy od genotypu wirusa. U pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 1, którzy w 4 tygodniu mają wykrywalny HCV-RNA, niezależnie od wartości wirerii przed leczeniem, leczenie należy prowadzić przez 48 tygodni.

Leczenie trwające 24 tygodnie można rozważyć u pacjentów zakażonych wirusem o:

- genotypie 1 z niskim mianem wirusa przed leczeniem ($\leq 800\,000$ j.m./ml)
- genotypie 4, u których w 4. tygodniu leczenia wynik oznaczenia HCV-RNA jest ujemny i pozostaje taki w 24. tygodniu. Jednakże leczenie trwające 24 tygodnie może być związane z większym ryzykiem nawrotu choroby niż leczenie trwające 48 tygodni (patrz punkt 5.1). U tych pacjentów podejmując decyzję o czasie trwania leczenia, należy wziąć pod uwagę tolerancję leczenia skojarzonego oraz dodatkowe czynniki, takie jak stopień włóknienia. U pacjentów zakażonych genotypem 1 i z wysokim mianem wirusa przed leczeniem ($> 800\,000$ j.m./ml), u których w 4. i w 24. tygodniu leczenia wynik oznaczenia HCV-RNA jest ujemny skrócenie czasu leczenia należy rozważyć z większą ostrożnością, ponieważ dostępne ograniczone dane sugerują, że może to mieć znaczący negatywny wpływ na uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej.

U pacjentów zakażonych wirusem typu C o genotypie 2 lub 3, z oznaczalnym HCV-RNA w 4. tygodniu leczenia, niezależnie od wartości wirerii przed leczeniem, leczenie należy prowadzić przez 24 tygodnie. Leczenie trwające 16 tygodni można rozważyć u wybranych pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 2 lub 3 z małym mianem wirusa przed leczeniem ($\leq 800\,000$ j.m./ml), u których wynik oznaczenia HCV-RNA jest ujemny w 4. tygodniu leczenia i pozostaje ujemny w tygodniu 16. Jednakże leczenie trwające 16 tygodni może być związane z mniejszą szansą odpowiedzi i większym ryzykiem nawrotu choroby niż leczenie trwające 24 tygodnie (patrz punkt 5.1). Rozważając odstępstwa od trwającego 24 tygodnie standardowego leczenia u tych pacjentów, należy brać pod uwagę tolerancję skojarzonego leczenia i występowanie dodatkowych klinicznych lub prognostycznych czynników, takich jak stopień włóknienia. Skrócenie czasu leczenia u pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 2 lub 3 z wysokim mianem wirusa przed leczeniem ($> 800\,000$ j.m./ml), u których w 4. tygodniu leczenia wynik oznaczenia HCV-RNA jest ujemny, należy rozważyć z większą ostrożnością, gdyż może to mieć znaczący negatywny wpływ na uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej (patrz Tabela 1.).

Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 5 lub 6, dlatego u tych pacjentów zalecane jest leczenie skojarzone przez 48 tygodni dawką rybawiryny wynoszącą 1000 mg (1200 mg) na dobę.

Tabela 1. Dawkowanie produktu Copegus w terapii skojarzonej z peginterferonem alfa-2a u pacjentów zakażonych HCV			
Genotyp	Dawka dobową	Okres leczenia	Liczba tabletek po 200 mg lub 400 mg
Genotyp 1 z niską wiremią i RVR*	<75 kg m.c.= 1000 mg ≥75 kg m.c.= 1200 mg	24 tygodnie lub 48 tygodni	5 x 200 mg (2 rano, 3 wieczorem) 6 x 200 mg (3 rano, 3 wieczorem)
Genotyp 1 z wysoką wiremią i RVR*	<75 kg m.c.= 1000 mg ≥75 kg m.c.= 1200 mg	48 tygodni	5 x 200 mg (2 rano, 3 wieczorem) 6 x 200 mg (3 rano, 3 wieczorem)
Genotyp 4 z RVR*	<75 kg m.c.= 1000 mg ≥75 kg m.c.= 1200 mg	24 tygodnie lub 48 tygodni	5 x 200 mg (2 rano, 3 wieczorem) 6 x 200 mg (3 rano, 3 wieczorem)
Genotyp 1 lub 4 bez RVR*	<75 kg m.c.= 1000 mg ≥75 kg m.c.= 1200 mg	48 tygodni	5 x 200 mg (2 rano, 3 wieczorem) 6 x 200 mg (3 rano, 3 wieczorem)
Genotyp 2 lub 3 z niską wiremią i RVR**	800 mg ^(a)	16 tygodni ^(a) lub 24 tygodnie	4 x 200 mg (2 rano, 2 wieczorem) 2 x 400 mg (1 rano, 1 wieczorem)
Genotyp 2 lub 3 z wysoką wiremią i RVR**	800 mg	24 tygodnie	4 x 200 mg (2 rano, 2 wieczorem) 2 x 400 mg (1 rano, 1 wieczorem)
Genotyp 2 lub 3 bez RVR**	800 mg	24 tygodnie	4 x 200 mg (2 rano, 2 wieczorem) 2 x 400 mg (1 rano, 1 wieczorem)

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

**RVR – szybka odpowiedź wirusologiczna (HCV-RNA ujemny) w 4. tygodniu

niska wiremia: ≤800 000 j.m./ml; wysoka wiremia: >800 000 j.m./ml

(a) 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.

Ostateczny kliniczny wpływ skrócenia początkowego leczenia do 16 tygodni, zamiast leczenia trwającego 24 tygodnie, nie jest znany, biorąc pod uwagę konieczność ponownego leczenia pacjentów z nawrotem choroby i pacjentów nieodpowiadających na leczenie.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C – pacjenci wcześniej leczeni

Zalecaną dawką produktu Copegus, stosowanego w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a w dawce 180 µg podawanej raz w tygodniu, jest 1000 mg lub 1200 mg na dobę dla pacjentów o masie ciała odpowiednio < 75 kg lub ≥ 75 kg, niezależnie od genotypu.

Leczenie należy zakończyć u pacjentów, u których wykryto wirusa w 12. tygodniu. Zalecany całkowity czas terapii wynosi 48 tygodni. Jeśli rozważa się leczenie pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 1, nieodpowiadających na wcześniejsze leczenie peginterferonem i rybawiryną, to zaleca się, aby całkowity czas leczenia wynosił 72 tygodnie (patrz punkt 5.1).

Współistniejące zakażenia HIV-HCV

Zalecana dawka produktu Copegus, stosowanego w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a podawanym raz w tygodniu przez 48 tygodni w dawce 180 mikrogramów, wynosi:

- pacjenci zarażeni wirusem HCV o genotypie 1 oraz masie ciała <75 kg: 1000 mg na dobę
- pacjenci zarażeni wirusem HCV o genotypie 1 oraz masie ciała ≥75 kg: 1200 mg na dobę
- pacjenci zarażeni wirusem HCV o genotypie innym niż 1 powinni otrzymywać 800 mg na dobę.

Okres leczenia krótszy niż 48 tygodni nie jest wystarczająco przebadany.

Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi i jej braku – pacjenci wcześniej nieleczeni

Wykazano, że wczesna odpowiedź wirusologiczna przed 12. tygodniem leczenia (zdefiniowana jako spadek poziomu wirerii o 2 log lub nieoznaczalny poziom HCV-RNA) umożliwia przewidzenie uzyskania trwałej odpowiedzi (patrz Tabela 2).

Tabela 2. Wartość prognostyczna odpowiedzi wirusologicznej do 12. tygodnia leczenia produktem Copegus w terapii skojarzonej z peginterferonem, podawanymi zgodnie z zalecanym dawkowaniem						
Genotyp	Negatywna			Pozytywna		
	Brak odpowiedzi do 12. tygodnia	Brak trwałej odpowiedzi	Prawdopodobieństwo	Odpowiedź do 12. tygodnia	Trwała odpowiedź	Prawdopodobieństwo
Genotyp 1 (N= 569)	102	97	95% (97/102)	467	271	58% (271/467)
Genotyp 2 i 3 (N= 96)	3	3	100% (3/3)	93	81	87% (81/93)

Podobną negatywną wartość prognostyczną obserwowano u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV leczonych peginterferonem alfa-2a w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną [odpowiednio 100% (130/130) lub 98% (83/85)]. Pozytywną wartość prognostyczną wynoszącą 45% (50/110) i 70% (59/84) obserwowano dla genotypu 1 i genotypu 2/3 u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV otrzymujących leczenie skojarzone.

Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi i jej braku – pacjenci wcześniej lečení

U pacjentów nieodpowiadających na wcześniejsze leczenie, leczonych ponownie przez 48 tygodni lub 72 tygodnie, stłumienie wirerii w 12. tygodniu (niewykrywalny HCV-RNA definiowany jako stężenie < 50 j.m./ml) okazało się czynnikiem prognostycznym trwałej odpowiedzi wirusologicznej.

Prawdopodobieństwo nieosiągnięcia trwałej odpowiedzi wirusologicznej w trakcie leczenia trwającego 48 tygodni lub 72 tygodnie, jeśli stłumienia wirerii nie uzyskano w 12. tygodniu leczenia, wyniosło odpowiednio 96% (363 z 380) i 96% (324 z 339). Prawdopodobne jest uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej w 48. tygodniu lub 72. tygodniu leczenia, jeśli stłumienie wirerii uzyskane w tygodniu 12. wynosiło odpowiednio 35% (20 z 57) lub 57% (57 z 100).

Dawkowanie w leczeniu skojarzonym z interferonem alfa-2a

Zalecana dawka

Zalecana dawka produktu Copegus w terapii skojarzonej z interferonem alfa-2a w postaci roztworu do wstrzykiwań zależy od masy ciała pacjenta (patrz Tabela 3).

Okres leczenia

Należy stosować u pacjentów terapię skojarzoną z interferonem alfa-2a przynajmniej przez 6 miesięcy. Pacjentów zakażonych HCV o genotypie 1 należy leczyć przez 48 tygodni. W przypadku pacjentów zakażonych HCV o innym genotypie decyzję o przedłużeniu leczenia do 48 tygodni należy podejmować na podstawie innych czynników prognostycznych (takich jak: wysoka początkowa wartość wirerii, płeć męska, wiek >40 lat i oznaki włóknienia mostkowego).

Tabela 3. Zalecane dawkowanie produktu Copegus w terapii skojarzonej z interferonem alfa-2a			
Masa ciała (kg)	Dawka dobową produktu Copegus	Czas trwania leczenia	Liczba tabletek 200 mg
<75	1000 mg	24 lub 48 tygodni	5 (2 rano, 3 wieczorem)
≥75	1200 mg	24 lub 48 tygodni	6 (3 rano, 3 wieczorem)

Dostosowanie dawkowania w razie wystąpienia działań niepożądanych

Zaleca się także zapoznanie się z informacjami dotyczącymi odpowiedniego dawkowania i zaprzestania leczenia, które są zamieszczone w ChPL peginterferonu alfa-2a i interferonu alfa-2a.

W razie wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych lub odchyień w wynikach badań laboratoryjnych w trakcie terapii skojarzonej produktem Copegus i peginterferonem alfa-2a lub interferonem alfa-2a, należy stopniowo zmniejszać dawki leków, aż do momentu złagodzenia reakcji niepożądanych. Podczas badań klinicznych opracowano zasady dostosowania dawki (patrz: Tabela 4.).

W razie dalszego utrzymywania się objawów nietolerancji, konieczne może okazać się odstawienie samego produktu Copegus lub całkowite przerwanie terapii skojarzonej z peginterferonem alfa-2a lub interferonem alfa-2a.

Tabela 4. Zasady dostosowania dawkowania w postępowaniu w niedokrwistości wywołanej leczeniem		
Wartości laboratoryjne	Zmniejszenie dawki samego produktu Copegus do 600 mg/dobę*, jeśli	Odstawienie produktu Copegus, jeśli**
stężenie Hb u pacjentów bez chorób serca wyniesie	<10 g/dl	<8,5 g/dl
stężenie Hb u pacjentów 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

* Jeśli dawka jest zmniejszona do 600 mg/dobę, pacjenci otrzymują jedną tabletkę 200 mg rano i dwie tabletki 200 mg wieczorem lub jedną tabletkę 400 mg wieczorem.

** Jeśli zmiany się cofną, dopuszcza się ponowne rozpoczęcie leczenia dawką 600 mg/dobę i jej dalsze zwiększenie do 800 mg/dobę, pod ścisłym nadzorem lekarza prowadzącego. Nie zaleca się natomiast powrotu do większych dawek.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z niewydolnością nerek. U pacjentów z niewydolnością nerek stosowanie zalecanych dawek dobowych leku (zależnych od masy ciała, z wartością graniczną 75 kg) prowadzi do znaczącego zwiększenia stężenia rybawiryny w osoczu krwi. Dane na temat bezpieczeństwa stosowania, skuteczności i farmakokinetyki rybawiryny podawanej pacjentom ze stężeniem kreatyniny w surowicy >2 mg/dl lub klirensiem kreatyniny <50 ml/min, hemodializowanych lub nie, nie są wystarczające do poparcia specyficznych zaleceń dotyczących modyfikacji dawkowania (patrz punkt 5.2). U tych pacjentów leczenie rybawiryną można zatem stosować jedynie po stwierdzeniu, że jest ono niezbędne. Leczenie można rozpocząć (lub kontynuować, jeśli zmiany czynności nerek wystąpiły w trakcie terapii) pod warunkiem zachowania szczególnej ostrożności przez cały okres leczenia oraz prowadzenia dokładnej kontroli stężenia hemoglobiny, aby w razie konieczności podjąć odpowiednie działania korygujące (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z niewydolnością wątroby. Nie stwierdzono wpływu czynności wątroby na farmakokinetykę rybawiryny (patrz punkt 5.2). U pacjentów z niewydolnością wątroby nie ma zatem konieczności modyfikacji dawki produktu Copegus. Stosowanie peginterferonu alfa-2a i interferonu alfa-2a przeciwwskazane jest u pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby lub innymi postaciami ciężkiej niewydolności wątroby.

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

Pacjenci w wieku poniżej 18 lat. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność rybawiryny w terapii skojarzonej z peginterferonem alfa-2a lub interferonem alfa-2a u pacjentów w wieku poniżej 18 lat nie były wystarczająco określone. W tej grupie wiekowej nie zaleca się stosowania produktu Copegus. 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 (patrz punkt 5.1).

4.3 Przeciwwskazania

Patrz także przeciwwskazania dotyczące stosowania peginterferonu alfa-2a i interferonu alfa-2a we właściwej dla każdego z tych leków Charakterystyce Produktu Leczniczego.

- 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 uprzednio ciężka choroba serca, w tym niestabilna lub niedostatecznie kontrolowana choroba serca w okresie 6 miesięcy poprzedzających leczenie.
- Ciężka niewydolność lub niewyrównana marskość wątroby.
- Hemoglobinopatie (talasemia, niedokrwistość sierpowatokrwinkowa).
- Rozpoczęcie leczenia peginterferonem alfa-2a jest przeciwwskazane u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV i marskością wątroby i zmianami ≥ 6 w skali Child-Pugh, chyba że zwiększenie stężenia bilirubiny pośredniej zostało spowodowane wyłącznie przez takie leki, jak atazanawir i indynawir.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia psychiczne oraz ośrodkowego układu nerwowego (OUN). U niektórych pacjentów podczas leczenia produktem Copegus w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a lub interferonem alfa-2a, a nawet po jego zakończeniu (głównie w ciągu pierwszych sześciu miesięcy obserwacji po zakończeniu leczenia) występowały ciężkie objawy ze strony OUN, w szczególności depresja oraz myśli i próby samobójcze. Ponadto, podczas leczenia interferonami alfa, obserwowano inne objawy ze strony OUN, w tym zachowania agresywne (czasem skierowane wobec innych osób, takie jak wyobrażenia o popełnieniu morderstwa), zaburzenia dwubiegunowe, stany maniakalne, splątanie oraz zmiany stanu psychicznego. Należy dokładnie obserwować, czy u pacjentów nie pojawiają się objawy przedmiotowe i podmiotowe świadczące o zaburzeniach psychicznych. W razie stwierdzenia takich objawów, lekarz prowadzący powinien ocenić potencjalny stopień ciężkości tych działań niepożądanych leku i rozważyć potrzebę zastosowania odpowiedniego leczenia. Jeśli objawy psychiczne utrzymują się lub nasilają lub też wystąpią myśli samobójcze, zaleca się przerwanie podawania produktu Copegus wraz z peginterferonem alfa-2a lub interferonem alfa-2a, obserwację pacjenta i zapewnienie mu odpowiedniej pomocy psychiatrycznej.

Pacjenci chorujący obecnie lub w przeszłości na ciężkie choroby psychiczne. Jeśli leczenie produktem Copegus w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a lub interferonem alfa-2a u pacjenta chorującego obecnie lub w przeszłości na ciężką chorobę psychiczną jest w opinii lekarza niezbędne, można je rozpocząć jedynie pod warunkiem zapewnienia pacjentowi odpowiedniej, indywidualnie dobranej diagnostyki i terapii zaburzeń psychicznych.

Patrz także specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące peginterferonu alfa-2a i interferonu alfa-2a zawarte w ich ChPL.

Wszyscy pacjenci przewlekłe chorzy na zapalenie wątroby typu C mieli przed rozpoczęciem terapii przeprowadzoną biopsję wątroby, ale w szczególnych przypadkach (tn. u pacjentów zakażonych

wirusem o genotypie 2 lub 3) leczenie można rozpocząć bez potwierdzenia histopatologicznego. Na podstawie aktualnych wytycznych dotyczących leczenia należy rozważyć, czy biopsja wątroby przed jego rozpoczęciem jest konieczna.

U pacjentów z prawidłową aktywnością A1AT progresja zwłóknienia przebiega wolniej niż u pacjentów z podwyższoną aktywnością A1AT. Dlatego należy przed podjęciem decyzji o leczeniu rozważyć inne kryteria, np. genotyp HVC, wiek pacjenta, objawy poza wątrobowe, ryzyko przeniesienia zakażenia itp.

Ryzyko działania teratogenne. patrz punkt 4.6.

Przed rozpoczęciem leczenia należy dokładnie poinformować pacjenta o teratogenym 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 zawałe 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 przegrali 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 peginterferonem alfa-2a lub interferonem alfa-2a należy przerwać leczenie. Leczenie należy przerwać w razie klinicznie znaczącego wzrostu aktywności A1AT,

postępującego mimo zmniejszenia dawki lub wraz ze zwiększaniem się stężenia bilirubiny bezpośredniej.

Niewydolność nerek. U pacjentów z niewydolnością 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 w zalecanych dawkach, u pacjentów obserwowano istotny wzrost stężenia rybawiryny w osoczu krwi, jeśli stężenie kreatyniny wynosiło >2 mg/dl lub klirens kreatyniny wynosił <50 ml/min. Dane na temat bezpieczeństwa stosowania, skuteczności i farmakokinetyki rybawiryny podawanej tym pacjentom, nie są wystarczające do poparcia specyficznych zaleceń dotyczących modyfikacji dawkowania (patrz punkt 5.2). W takich przypadkach, zarówno u chorych hemodializowanych, jak i nie, leczenie można rozpoczynać (lub kontynuować, jeśli zmiany czynności nerek wystąpiły w trakcie terapii) jedynie po stwierdzeniu, że jest ono konieczne. Niezbędne jest zachowanie szczególnej ostrożności. Przez cały okres leczenia należy ściśle monitorować stężenie hemoglobiny, w razie konieczności podejmując odpowiednie działania korygujące (patrz punkt 4.2).

Zmiany w narządzie wzroku. Produkt Copegus jest stosowany w leczeniu skojarzonym z interferonami alfa. Podczas leczenia skojarzonego z interferonami alfa sporadycznie donoszono o retinopatii, w tym o krwotokach do siatkówki, „kłębkach waty”, obrzęku tarczy nerwu wzrokowego, neuropatii nerwu wzrokowego oraz niedrożności tętnicy lub żyły siatkówki, które mogą doprowadzić do utraty wzroku. Przed rozpoczęciem leczenia u każdego pacjenta należy wykonać podstawowe badanie okulistyczne, a u każdej osoby zgłaszającej osłabienie lub utratę wzroku - właściwe pełne badanie okulistyczne. W trakcie terapii interferonami alfa u pacjentów ze stwierdzonymi wcześniej zaburzeniami wzroku (np. z retinopatią cukrzycową lub nadciśnieniową), należy wykonywać okresowo badanie okulistyczne. Leczenie skojarzone z interferonami alfa należy przerwać w razie nasilenia się zaburzeń wzroku lub wystąpienia nowych.

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 peginterferonu alfa-2a stosowanego w monoterapii lub skojarzeniu z rybawiryną. 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 wątrobę; np. skala Child-Pugh oceniana na 7 lub więcej). Na ocenę w skali Child-Pugh 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 peginterferonem alfa-2a lub interferonem alfa-2a 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, stężenie kreatyniny w surowicy, próby wątrobowe, stężenie kwasu moczowego). Można rozpocząć terapię skojarzoną produktem Copegus z peginterferonem alfa-2a lub interferonem alfa-2a, jeśli wyniki odpowiednich badań laboratoryjnych są następujące:

Stężenie hemoglobiny	≥12 g/dl (kobiety); ≥13 g/dl (mężczyźni)
Liczba płytek krwi	≥90 000/mm ³
Liczba granulocytów obojętnochłonnych	≥1500/mm ³

Dla pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV HCV dostępne są tylko ograniczone dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, gdy liczba limfocytów CD4 jest mniejsza niż 200 komórek/μl. 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 nastąpić wzrost stężenia kwasu moczowego w wyniku hemolizy. Z tego względu należy uważnie obserwować pacjentów zagrożonych rozwojem dny moczanowej.

Zaburzenia zębów i okołozębowe. U pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone produktem Copegus i peginterferonem alfa-2a obserwowano choroby zębów i okołozębowe, mogące prowadzić do wypadania zębów. Ponadto występująca u tych osób suchość błony śluzowej jamy ustnej może mieć szkodliwy wpływ na zęby oraz błonę śluzową jamy ustnej podczas długotrwałego leczenia. Pacjenci powinni dokładnie myć zęby dwa razy dziennie i regularnie kontrolować stan uzębienia u dentysty. Ponadto u niektórych pacjentów mogą występować wymioty. W takim przypadku należy poradzić pacjentom, aby dokładnie płukali jamę ustną po wymiotowaniu.

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 wirerii 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 mielotoksyczności 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 mielotoksyczności, 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. Produkt 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 teratogennego 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 leczonego 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. Wpływ taki może jednak wystąpić, jeśli produkt Copegus stosuje się w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a lub interferonem alfa-2a. Należy zapoznać się także z Charakterystykami Produktu Leczniczego peginterferonu alfa-2a i interferonu alfa-2a.

4.8 Działania niepożądane

Patrz także informacje dotyczące działań niepożądanych peginterferonu alfa-2a lub interferonu 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.

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 $50\,000/\text{mm}^3$, 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 $<10\text{ g/dl}$), neutropenię (u 30% $\text{ANC} <750/\text{mm}^3$), małopłytkowość (u 13% liczba płytek $<50\,000/\text{mm}^3$) (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 mlekzanowa), grypa, zapalenie płuc, chwiejność emocjonalna, apatia, szumy uszne, 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+ $<200\text{ } \mu\text{l}$ (patrz ChPL peginterferonu alfa-2a).

W tabeli 5 wyszczególniono działania niepożądane zgłaszane u pacjentów, których leczono produktem Copegus w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a lub interferonem alfa-2a

Tabela 5. Działania niepożądane występujące podczas leczenia skojarzonego produktem Copegus i peginterferonem 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*
---------------	------------------------------	--------------------------------------	--	--	-------------------------------	--------------------

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*
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zakażenie drożdżakowe jamy ustnej, opryszczka	zapalenie płuc, zakażenia dróg moczowych, zakażenia skóry	zapalenie wsierdza, zapalenie ucha zewnętrznego		
Nowotwory łagodne i złośliwe			nowotwór wątroby			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	niedokrwistość	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			
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		

Układ, narząd	Bardzo często ≥1/10	Często ≥1/100 do <1/10	Niezbyst często ≥1/1000 do <1/100	Rzadko ≥1/10 000 do <1/1000	Bardzo rzadko <1/10 000	Częstość nieznana*
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	utrata słuchu			
Zaburzenia serca		tachykardia, kołatanie serca, obrzęki obwodowe		zawał mięśnia sercowego, zastoinowa niewydolność serca, dławica, częstoskurcz nadkomorowy, zaburzenia rytmu, migotanie przedsionków, zapalenie osierdzia		
Zaburzenia naczyniowe		nagłe zacinienie	nadciśnienie	krwotok mózgowy		
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		

Układ, narząd	Bardzo często ≥1/10	Często ≥1/100 do <1/10	Niezbędnie często ≥1/1000 do <1/100	Rzadko ≥1/10 000 do <1/1000	Bardzo rzadko <1/10 000	Częstość nieznana*
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		
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	
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				

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 ogólne i stany w miejscu podania	gorączka, dreszcze, ból, osłabienie, zmęczenie, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, 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/mm³ stwierdzono u 10% pacjentów otrzymujących peginterferon alfa-2a w monoterapii oraz 8% otrzymujących leczenie skojarzone z rybawiryną. Niedokrwistość (stężenie hemoglobiny <10 g/dl) obserwowano u 7% i 14% pacjentów leczonych peginterferonem alfa-2a odpowiednio w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną.

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 B04

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 w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a lub interferonem alfa-2a przeciwko 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 leczeniu skojarzonym z peginterferonem alfa-2a

Możliwość prognozowania odpowiedzi na leczenie

Patrz punkt 4.2, Tabela 2.

Wyniki badań u pacjentów wcześniej nieleczonych

Skuteczność i bezpieczeństwo podawania produktu Copegus w terapii skojarzonej z peginterferonem alfa-2a było oceniane 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 14). 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 6, 7, 8 i 14. 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 6. 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 7 i 8. 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, 7 i 8).

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 7. 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	29% (29/101)	42% (49/118)†	41% (102/250)*	52% (142/271)*†	45% (134/298)	36% (103/285)
Niska wiremia	41% (21/51)	52% (37/71)	55% (33/60)	65% (55/85)	53% (61/115)	44% (41/94)
Wysoka wiremia	16% (8/50)	26% (12/47)	36% (69/190)	47% (87/186)	40% (73/182)	33% (62/189)
Genotyp 2 lub 3	84% (81/96)	81% (117/144)	79% (78/99)	80% (123/153)	71% (100/140)	61% (88/145)
Niska wiremia	85% (29/34)	83% (39/47)	88% (29/33)	77% (37/48)	76% (28/37)	65% (34/52)
Wysoka wiremia	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: ≤800 000 j.m./ml; wysoka wiremia: >800 000 j.m./ml

* Produkt Copegus 1000 mg lub 1200 mg + peginterferon alfa-2a 180 µg przez 48 tygodni vs. produkt Copegus 800 mg + peginterferon alfa-2a 180 µg 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 µg przez 48 tygodni vs. produkt Copegus 1000 mg lub 1200 mg + peginterferon alfa-2a 180 µg 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 8).

Tabela 8. 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 µg 24 tygodnie	Copegus 1000 lub 1200 mg i peginterferon alfa-2a 180 µg 48 tygodni	Copegus 1000 lub 1200 mg i peginterferon alfa-2a 180 µg 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: ≤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 9).

Tabela 9. 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 µg 24 tygodnie	Copegus 1000 lub 1200 mg i peginterferon alfa-2a 180 µg 48 tygodni	Copegus 1000 lub 1200 mg i peginterferon alfa-2a 180 µg 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 10).

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 10).

Tabela 10. 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> i <u>Peginterferon</u> <u>alfa-2a</u> 180 µg 16 tygodni	<u>Copegus 800 mg</u> i <u>Peginterferon</u> <u>alfa-2a</u> 180 µg 24 tygodnie	<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 11).

Tabela 11. Nawroty na koniec okresu leczenia u pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 2 lub 3, u których uzyskano szybką odpowiedź wirusologiczną				
Badanie NV17317				
	Copegus 800 mg i Peginterferon alfa-2a 180 µg 16 tygodni	Copegus 800 mg i Peginterferon alfa-2a 180 µg 24 tygodnie	Różnica w leczeniu 95%CI	Wartość p
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 MV17150, 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 12.

Tabela 12. 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 pegylovanym 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 13).

Tabela 13. 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 AlAT

W badaniu NR 16071 pacjentów zakażonych HCV z prawidłową aktywnością AlAT 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 14 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 wirerii przed leczeniem.

Tabela 14. 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: ≤800 000 j.m./ml; wysoka wiremia: >800 000 j.m./ml

* peginterferon alfa-2a 180 µg + 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 µg + Copegus 800 mg vs. peginterferon alfa-2a 180 µg: 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 µg: 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 µg 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 wydalone 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 ≤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 karboksyamidowych. Rybawiryna jak i jej oba metabolity, triazol karboksyamid 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 przewlekłe 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 większe niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny > 80 ml/min), otrzymujących standardową dawkę produktu Copegus. U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, przewlekłe hemodializowanych, otrzymujących dawkę produktu Copegus 200 mg na dobę, średnie osoczowe narażenie na działanie rybawiryny (AUC) wynosiło około 80% wartości uzyskiwanych 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. Pomimo tego, że dawkę rybawiryny należałoby zmniejszyć u pacjentów ze znacznymi zaburzeniami czynności nerek, dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności rybawiryny, nie są wystarczające do poparcia specyficznych zaleceń dotyczących modyfikacji dawkowania u tych pacjentów (patrz punkt 4.2 oraz 4.4).

Czynność wątroby. Wartości parametrów farmakokinetycznych rybawiryny po podaniu pojedynczej dawki pacjentom z łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby (Child-Pugh A, B lub C) 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. Nie oceniono w pełni farmakokinetyki rybawiryny w tej grupie pacjentów. Produkt Copegus w terapii skojarzonej z peginterferonem alfa-2a lub interferonem alfa-2a przeznaczony jest do leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C wyłącznie u pacjentów w wieku 18 lat lub starszych.

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 podostrą.

Notowano trwałe 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 podostrą 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 małp 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)
uwodniona etyloceluloza
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 28, 42, 112 lub 168 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(Y) POZWOLENIA (Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie Nr: 11966

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

13 grudnia 2005 r./24 października 2007 r.

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

31.08.2012

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

OZNAKOWANIE OPAKOWANIA ZEWNĘTRZNEGO - PUDEŁKO TEKTUROWE

Copegus, 200 mg, tabletki powlekane

Ribavirinum

Jedna tabletki powlekana zawiera 200 mg rybawiryny

28 tabletek powlekanych

Do podawania doustnego

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

Nie należy kruszyć ani łamać tabletek. Tabletki należy połykać w całości

Termin ważności

Podmiot Odpowiedzialny:

Roche Polska Sp. z o.o.

ul. Domaniewska 39 B

02-672 Warszawa

Pozwolenie Nr: 11966

Nr serii

Lek wydawany na receptę

INFORMACJA PODANA BRAJLEM

copegus 200 mg

OZNAKOWANIE OPAKOWANIA BEZPOŚREDNIEGO - BUTELKA

Copegus, 200 mg, tabletki powlekane

Ribavirinum

Jedna tabletkowa powlekana zawiera 200 mg rybawiryny

28 tabletek powlekanych

Do podawania doustnego

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

Nie należy kruszyć ani łamać tabletek. Tabletki należy połykać w całości

Termin ważności

Podmiot Odpowiedzialny:

Roche Polska Sp. z o.o.

ul. Domaniewska 39 B

02-672 Warszawa

Pozwolenie Nr: 11966

Nr serii

Lek wydawany na receptę

OZNAKOWANIE OPAKOWANIA ZEWNĘTRZNEGO - PUDEŁKO TEKTUROWE

Copegus, 200 mg, tabletki powlekane

Ribavirinum

Jedna tabletki powlekana zawiera 200 mg rybawiryny

42 tabletek powlekanych

Do podawania doustnego

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

Nie należy kruszyć ani łamać tabletek. Tabletki należy połykać w całości

Termin ważności

Podmiot Odpowiedzialny:

Roche Polska Sp. z o.o.

ul. Domaniewska 39 B

02-672 Warszawa

Pozwolenie Nr: 11966

Nr serii

Lek wydawany na receptę

INFORMACJA PODANA BRAJLEM

copegus 200 mg

OZNAKOWANIE OPAKOWANIA BEZPOŚREDNIEGO - BUTELKA

Copegus, 200 mg, tabletki powlekane

Ribavirinum

Jedna tabletkowa powlekana zawiera 200 mg rybawiryny

42 tabletek powlekanych

Do podawania doustnego

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

Nie należy kruszyć ani łamać tabletek. Tabletki należy połykać w całości

Termin ważności

Podmiot Odpowiedzialny:

Roche Polska Sp. z o.o.

ul. Domaniewska 39 B

02-672 Warszawa

Pozwolenie Nr: 11966

Nr serii

Lek wydawany na receptę

OZNAKOWANIE OPAKOWANIA ZEWNĘTRZNEGO - PUDEŁKO TEKTUROWE

Copegus, 200 mg, tabletki powlekane

Ribavirinum

Jedna tabletki powlekana zawiera 200 mg rybawiryny

112 tabletek powlekanych

Do podawania doustnego

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

Nie należy kruszyć ani łamać tabletek. Tabletki należy połykać w całości

Termin ważności

Podmiot Odpowiedzialny:

Roche Polska Sp. z o.o.

ul. Domaniewska 39 B

02-672 Warszawa

Pozwolenie Nr: 11966

Nr serii

Lek wydawany na receptę

INFORMACJA PODANA BRAJLEM

copegus 200 mg

OZNAKOWANIE OPAKOWANIA BEZPOŚREDNIEGO - BUTELKA

Copegus, 200 mg, tabletki powlekane

Ribavirinum

Jedna tabletki powlekana zawiera 200 mg rybawiryny

112 tabletek powlekanych

Do podawania doustnego

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

Nie należy kruszyć ani łamać tabletek. Tabletki należy połykać w całości

Termin ważności

Podmiot Odpowiedzialny:

Roche Polska Sp. z o.o.

ul. Domaniewska 39 B

02-672 Warszawa

Pozwolenie Nr: 11966

Nr serii

Lek wydawany na receptę

OZNAKOWANIE OPAKOWANIA ZEWNĘTRZNEGO - PUDEŁKO TEKTUROWE

Copegus, 200 mg, tabletki powlekane

Ribavirinum

Jedna tabletki powlekana zawiera 200 mg rybawiryny

168 tabletek powlekanych

Do podawania doustnego

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

Nie należy kruszyć ani łamać tabletek. Tabletki należy połykać w całości.

Termin ważności

Podmiot Odpowiedzialny:

Roche Polska Sp. z o.o.

ul. Domaniewska 39 B

02-672 Warszawa

Pozwolenie Nr: 11966

Nr serii

Lek wydawany na receptę

INFORMACJA PODANA BRAJLEM

copegus 200 mg

OZNAKOWANIE OPAKOWANIA BEZPOŚREDNIEGO - BUTELKA

Copegus, 200 mg, tabletki powlekane

Ribavirinum

Jedna tabletki powlekana zawiera 200 mg rybawiryny

168 tabletek powlekanych

Do podawania doustnego

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

Nie należy kruszyć ani łamać tabletek. Tabletki należy połykać w całości.

Termin ważności

Podmiot Odpowiedzialny:

Roche Polska Sp. z o.o.

ul. Domaniewska 39 B

02-672 Warszawa

Pozwolenie Nr: 11966

Nr serii

Lek wydawany na receptę

ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Copegus, 200 mg, tabletki powlekane

Ribavirinum

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Copegus i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Copegus
3. Jak stosować lek Copegus
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Copegus
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Copegus i w jakim celu się go stosuje

Rybawiryna, będąca substancją czynną leku Copegus, hamuje namnażanie wielu typów wirusów, w tym wirusa zapalenia wątroby typu C.

Copegus stosowany jest w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a lub interferonem alfa-2a w leczeniu niektórych przewlekłych rodzajów wirusowego zapalenia wątroby typu C (zakażenie wirusowe wątroby). Wskazania do stosowania obejmują dorosłych pacjentów uprzednio nieleczonych i dorosłych pacjentów leczonych wcześniej z powodu wirusowego zapalenia wątroby typu C. U pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusami HIV i HCV Copegus stosowany jest wyłącznie w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a.

Copegus stosowany jest wyłącznie w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a lub interferonem alfa-2a. Nie może być stosowany w monoterapii.

Zaleca się także zapoznanie z dodatkowymi informacjami zawartymi w ulotce leku peginterferon alfa-2a lub interferon alfa-2a.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Copegus

Kiedy nie stosować leku Copegus:

- jeśli pacjent ma uczulenie na rybawirynę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6);
- u pacjentek w ciąży lub karmiących piersią (patrz punkt „Ciąża i laktacja”);
- u pacjentów, którzy przebyli zawał mięśnia sercowego oraz chorowali na jakiegokolwiek inne ciężkie choroby serca w ostatnich 6 miesiącach;
- w zaawansowanych chorobach wątroby (np. jeśli występuje żółte zabarwienie skóry lub płyn w jamie brzusznej);
- w chorobach krwi, takich jak niedokrwistość sierpowatokrwinkowa lub talasemia;
- w sytuacji współistniejących zakażeń HIV i HCV wraz z zaawansowaną chorobą wątroby – w niektórych przypadkach nie powinno się rozpoczynać stosowania leku Copegus w skojarzeniu z

peginterferonem alfa-2a. W tych przypadkach decyzję rozstrzygającą podejmuje lekarz prowadzący.

Zaleca się także zapoznanie z dodatkowymi informacjami zawartymi w ulotce leku peginterferon alfa-2a lub interferon alfa-2a.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Copegus należy zwrócić się do lekarza jeżeli:

- pacjentka jest w wieku rozrodczym (patrz punkt „Ciąża i laktacja”);
- partnerka pacjenta jest kobietą w wieku rozrodczym (patrz punkt „Ciąża i laktacja”);
- u pacjenta występują zaburzenia serca. Konieczne jest ścisłe monitorowanie stanu klinicznego przez lekarza. Zaleca się przeprowadzenie kontrolnych badań EKG (elektrokardiogram) przed rozpoczęciem leczenia i w jego trakcie;
- u pacjenta ujawniły się nowe zaburzenia serca wraz z występującym równocześnie znacznym zmęczeniem. Mogą one być wynikiem niedokrwistości wywołanej lekiem Copegus;
- pacjent miał kiedykolwiek niedokrwistość (ryzyko rozwoju niedokrwistości jest ogólnie większe u kobiet niż u mężczyzn);
- u pacjenta występuje choroba wątroby inna niż wirusowe zapalenie typu C;
- u pacjenta występują choroby nerek. Może się okazać, że będzie konieczne zmniejszenie dawki leku Copegus lub przerwanie leczenia;
- pacjent miał przeszczepiony narząd (taki jak wątroba lub nerki) lub zabieg taki jest planowany w niedalekiej przyszłości;
- u pacjenta wystąpiły objawy reakcji alergicznej, takie jak: trudności w oddychaniu, świszczący oddech, nagły obrzęk skóry i błon śluzowych, świąd lub wysypki. Należy natychmiast przerwać przyjmowanie leku Copegus i skorzystać z pomocy lekarskiej;
- u pacjenta występowała depresja lub podczas stosowania leku Copegus pojawiły się objawy związane z depresją (np. uczucie smutku, przygnębienia itp.), patrz punkt 4;
- pacjent nie ukończył 18. roku życia. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku Copegus w połączeniu z peginterferonem alfa-2a lub interferonem alfa-2a nie były oceniane w wystarczającym stopniu wśród pacjentów w wieku poniżej 18 lat;
- u pacjenta występuje jednoczesne zakażenie wirusem HIV i jest on leczony którymkolwiek z leków przeciwko wirusowi HIV;
- pacjent musiał przerwać poprzednie leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu C z powodu niedokrwistości lub zmniejszonych wartości wyników badań krwi.

Przed rozpoczęciem stosowania leku Copegus należy u każdego pacjenta przeprowadzić badania czynności nerek. Lekarz prowadzący powinien również zlecić badania krwi obwodowej przed wdrożeniem leczenia lekiem Copegus. Badania krwi należy powtórzyć po 2 i 4 tygodniach leczenia oraz w późniejszym okresie tak często, jak uzna to za konieczne lekarz prowadzący.

U kobiet w wieku rozrodczym należy wykonać test ciążowy przed rozpoczęciem stosowania leku Copegus oraz co miesiąc w czasie leczenia i w okresie 4 miesięcy po jego zakończeniu (patrz punkt „Ciąża i laktacja”).

U pacjentów otrzymujących lek Copegus w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a obserwowano zaburzenia zębów i dziąseł, mogące prowadzić do wypadania zębów. Ponadto występująca suchość błony śluzowej jamy ustnej może mieć szkodliwy wpływ na zęby oraz błonę śluzową jamy ustnej podczas długotrwałego stosowania leku Copegus w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a. Należy dokładnie myć zęby dwa razy dziennie i regularnie kontrolować stan uzębienia u dentysty. Ponadto u niektórych pacjentów mogą występować wymioty. W razie wystąpienia takiej reakcji należy dokładnie wypłukać jamę ustną po zwymiotowaniu.

Inne leki i Copegus

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych obecnie lub ostatnio a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Pacjenci dodatkowo zarażeni wirusem HIV: powinni poinformować lekarza prowadzącego, jeżeli przyjmują leki przeciwko wirusowi HIV.

Działaniami niepożądanymi związanymi z terapią HAART (ang. highly active anti-retroviral therapy, intensywna terapia przeciwretrowirusowa), stanowiącą schemat leczenia zakażenia HIV, są: kwasica mleczanowa (magazynowanie zbyt dużych ilości kwasu mlekowego w organizmie, prowadzące do zakwaszenia krwi) oraz pogorszenie czynności wątroby. U chorych leczonych w schemacie HAART dodanie leku Copegus do peginterferonu alfa-2a lub interferonu alfa-2a może zwiększać ryzyko kwasicy mleczanowej i niewydolności wątroby. Lekarz prowadzący będzie obserwował, czy u pacjenta nie wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe tych zaburzeń.

Copegus może zmniejszać skuteczność działania zydowudyny lub stawudyny: leków stosowanych u osób zakażonych HIV lub z rozwiniętym zespołem AIDS. U pacjentów stosujących powyższe leki wykonuje się regularnie badania krwi, aby mieć pewność, że nie wystąpiło pogorszenie przebiegu zakażenia HIV. W sytuacji pogorszenia lekarz może zdecydować o przerwaniu stosowania leku Copegus. Ponadto, pacjenci otrzymujący zydowudynę jednocześnie z lekiem Copegus w skojarzeniu z interferonami alfa są narażeni na zwiększone ryzyko niedokrwistości.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania leku Copegus z dydanozyną (jest to lek stosowany w leczeniu zakażenia HIV). Niektóre działania niepożądane związane ze stosowaniem dydanozyny, takie jak zaburzenia czynności wątroby, mrowienie i ból ramion i (lub) stóp, zapalenie trzustki, mogą występować częściej.

U pacjentów otrzymujących azatioprynę w skojarzeniu z lekiem Copegus i peginterferonem występuje zwiększone ryzyko rozwoju ciężkich zaburzeń krwi.

Pacjent powinien przeczytać ulotkę informacyjną peginterferonu alfa-2a lub interferonu alfa-2a, aby wiedzieć, jakie leki może przyjmować razem z wymienionymi w ulotce.

Rybawiryna może utrzymywać się w organizmie do 2 miesięcy, dlatego też przed rozpoczęciem zażywania któregośkolwiek z pozostałych leków wymienionych w tej ulotce należy zasięgnąć porady lekarza lub farmaceuty.

Copegus z jedzeniem i pićm

Tabletki powlekane Copegus zwykle przyjmowane są dwa razy dziennie podczas posiłków (porannego i wieczornego). Tabletki należy połykać w całości.

Ciąża i karmienie piersią

W ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Copegus stanowi duże zagrożenie dla nienarodzonego dziecka, ponieważ może powodować powstawanie wad wrodzonych. Z tych powodów **pacjentki** powinny unikać zajścia w ciążę podczas leczenia oraz w okresie 4 miesięcy po jego zakończeniu. Stosowanie leku Copegus może również prowadzić do uszkodzenia nasienia, a w następstwie tego do uszkodzenia płodu (nienarodzonego dziecka). Dlatego też należy zwrócić uwagę, aby partnerki **leczonych mężczyzn** unikały zajścia w ciążę w okresie terapii swoich partnerów oraz w okresie 7 miesięcy po skończeniu leczenia.

Kobiety w wieku rozrodczym przyjmujące lek Copegus. Nie należy rozpoczynać leczenia bez wykonania testu ciążowego i upewnienia się, że jego wynik jest ujemny. Test ciążowy należy wykonywać co miesiąc w trakcie terapii i przez 4 miesiące po jej zakończeniu. Konieczne jest stosowanie skutecznej antykoncepcji podczas trwania leczenia i przez 4 miesiące po zaprzestaniu

terapii. Należy to przedyskutować z lekarzem prowadzącym. Informacje dla kobiet, których partnerzy są leczeni lekiem Copegus, znajdują się poniżej, w akapicie „Mężczyźni przyjmujący lek Copegus”.

Mężczyźni przyjmujący lek Copegus. Podczas stosunku płciowego z kobietą w ciąży konieczne jest stosowanie prezerwatywy. Zmniejszy to ryzyko przedostania się rybawiryny do organizmu partnerki. U partnerki leczonego mężczyzny, będącej w wieku rozrodczym, ale niebędącej w ciąży, konieczne jest wykonywanie testu ciążowego co miesiąc przez cały okres leczenia i przez 7 miesięcy po jego zakończeniu. Należy stosować skuteczną antykoncepcję u mężczyzny lub u jego partnerki, przez okres terapii i przez 7 miesięcy od jej zakończenia. Należy to przedyskutować z lekarzem prowadzącym. Informacje dla mężczyzn, których partnerki stosują lek Copegus, znajdują się w części zatytułowanej „Kobiety w wieku rozrodczym przyjmujące lek Copegus”.

W ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Nie wiadomo, czy lek Copegus przenika do ludzkiego mleka. Kobiety nie powinny karmić piersią podczas stosowania leku Copegus, ponieważ może to mieć szkodliwy wpływ na dziecko. Jeżeli przyjmowanie leku Copegus jest konieczne, należy zaprzestać karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Copegus w niewielkim stopniu wpływa na zdolność prowadzenia samochodu i obsługiwanie urządzeń mechanicznych. Jednak peginterferon alfa-2a oraz interferon alfa-2a mogą wywoływać uczucie senności, zmęczenia lub dezorientacji. Nie należy prowadzić samochodu ani obsługiwać urządzeń mechanicznych w przypadku pojawienia się któregośkolwiek z powyższych objawów.

3. Jak stosować lek Copegus

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza prowadzącego. W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Lekarz prowadzący ustala właściwą dawkę, zależnie od masy ciała pacjenta i typu wirusa.

Zalecane dawki to:

- 800 mg/dobę: należy zażyć dwie tabletki Copegus 200 mg rano i dwie tabletki wieczorem;
- 1000 mg/dobę: należy zażyć dwie tabletki Copegus 200 mg rano i trzy tabletki wieczorem;
- 1200 mg/dobę: należy zażyć trzy tabletki Copegus 200 mg rano i trzy tabletki wieczorem.

Tabletki należy połykać w całości, podczas posiłku.

Całkowity czas przyjmowania tabletek leku Copegus wynosi od 16 do 72 tygodni, zależnie od typu wirusa wywołującego zakażenie, od odpowiedzi na leczenie oraz od tego, czy pacjent był wcześniej leczony. Należy zasięgnąć rady lekarza prowadzącego odnośnie zalecanego czasu całkowitego leczenia.

Zalecana dawka leku Copegus dla pacjentów jednocześnie zakażonych wirusem HIV i HCV wynosi 800 do 1200 mg na dobę w połączeniu z cotygodniową dawką 180 mikrogramów leku Pegasys, w zależności od masy ciała i typu wirusa, który spowodował zakażenie. Należy skonsultować się z lekarzem prowadzącym i zastosować do zalecanego czasu leczenia.

W przypadku współistniejących chorób nerek lek Copegus należy stosować ostrożnie i pod nadzorem lekarza prowadzącego.

W przypadku współistniejących zaburzeń wątroby przed rozpoczęciem stosowania leku Copegus należy się skonsultować z lekarzem prowadzącym.

Jeżeli pacjent ma więcej niż 65 lat, powinien przed rozpoczęciem stosowania leku Copegus skonsultować się z lekarzem prowadzącym.

Nie zaleca się stosowania leku Copegus u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Z uwagi na teratogenne działanie rybawiryny (może spowodować zaburzenia u nienarodzonego dziecka) z tabletkami należy obchodzić się ostrożnie: **nie należy łamać ani kruszyć tabletek**. W razie niezamierzonego dotknięcia uszkodzonej tabletki należy dokładnie umyć mydłem i wodą te części ciała, które miały kontakt z zawartością tabletki. Jeśli proszek z tabletki dostanie się do oczu, należy starannie przepłukać oczy wodą destylowaną; jeżeli woda destylowana jest niedostępna, można użyć do tego celu zwykłej wody bieżącej.

Jeśli pacjent odnosi wrażenie, że działanie leku Copegus jest zbyt silne lub za słabe, powinien poinformować o tym lekarza prowadzącego lub farmaceutę.

W razie wystąpienia objawów niepożądanych w trakcie leczenia, lekarz prowadzący może dostosować dawkę leku lub przerwać leczenie.

Lek Copegus jest stosowany w terapii skojarzonej z peginterferonem alfa-2a lub interferonem alfa-2a. Należy zapoznać się z ulotką peginterferonu alfa-2a lub interferonu alfa-2a w celu uzyskania informacji na temat dawkowania powyższych leków.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Copegus

Należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Pominięcie przyjęcia leku Copegus

Nie należy przyjmować podwójnej dawki leku w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Brakującą dawkę leku należy przyjąć zaraz, gdy pacjent przypomni sobie o niej. Kolejną dawkę należy zażyć w normalnym terminie.

Przerwanie przyjmowania leku Copegus

Decyzję o przerwaniu leczenia może podjąć wyłącznie lekarz. Nigdy nie należy przerywać leczenia samodzielnie, gdyż grozi to nawrotem choroby lub zaostrzeniem jej przebiegu.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

U niektórych pacjentów leczonych lekiem Copegus w skojarzeniu z interferonem, występowała depresja. W niektórych przypadkach pacjenci mieli myśli samobójcze lub zachowywali się agresywnie (czasami skierowane wobec innych, takie jak myśli o zagrożeniu życiu innych osób). Niektórzy pacjenci popełnili samobójstwo. Pacjent musi być pewny, że w przypadku wystąpienia depresji, myśli samobójczych lub zmian w zachowaniu będzie natychmiast szukał pomocy. Należy rozważyć poproszenie członka rodziny lub bliskiego przyjaciela, aby pomógł pacjentowi rozpoznać objawy depresji lub zmiany w jego zachowaniu.

W trakcie terapii lekarz prowadzący będzie systematycznie zlecał wykonywanie badań krwi w celu wykrycia zmian w liczbie białych krwinek (komórek zwalczających zakażenia), krwinek czerwonych (komórek przenoszących tlen), płytek krwi (komórek odpowiedzialnych za krzepnięcie), zmian aktywności enzymów wątrobowych, a także zmian innych parametrów laboratoryjnych.

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpi którykolwiek z wymienionych objawów: silny ból w klatce piersiowej, utrzymujący się kaszel, nieregularna praca serca, trudności z oddychaniem, uczucie dezorientacji, depresja, silne bóle brzucha, krew w kale (lub ciemne, smoliste stolce), silne krwawienie z nosa, gorączka lub dreszcze, problemy ze wzrokiem. Wszystkie te objawy mogą występować podczas stosowania leku Copegus w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a lub interferonem alfa-2a. Objawy te mogą być bardzo poważne i czasem konieczna jest niezwłoczna pomoc medyczna.

Bardzo częste objawy niepożądane podczas skojarzonego stosowania peginterferonu alfa-2a i rybawiryny (występujące częściej niż u 1 na 10 pacjentów):

Zaburzenia krwi: niedokrwistość.

Zaburzenia metaboliczne: utrata apetytu.

Zaburzenia psychiczne: uczucie depresji (zły nastrój, zła samoocena, poczucie beznadziejności), bezsenność.

Zaburzenia układu nerwowego: ból głowy, trudności z koncentracją i zawroty głowy.

Zaburzenia układu oddechowego: kaszel, krótki oddech.

Zaburzenia żołądka i jelit: biegunka, nudności, bóle brzucha.

Zaburzenia skóry: utrata włosów, odczyny skórne (w tym świąd, zapalenie lub suchość skóry).

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe: bóle mięśni i stawów.

Zaburzenia ogólne: gorączka, osłabienie, zmęczenie, dreszcze, ból, podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia i rozdrażnienie (łatwość wpadania w złość).

Częste objawy niepożądane podczas skojarzonego stosowania peginterferonu alfa-2a i rybawiryny (występujące rzadziej niż u 1 na 10 pacjentów):

Zakażenia: zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zakażenia grzybicze jamy ustnej i opryszczka (często występujące zakażenie wirusowe występujące w okolicy warg i błony śluzowej jamy ustnej).

Zaburzenia krwi: zmniejszenie liczby płytek krwi (wpływające na zdolność krzepnięcia krwi), niedokrwistość (zmniejszona liczba czerwonych krwinek) i powiększenie węzłów chłonnych.

Zaburzenia hormonalne: nadczynność lub niedoczynność tarczycy.

Zaburzenia psychiczne: zmiany nastroju i emocjonalne, niepokój, agresja, nerwowość, zmniejszenie popędu płciowego.

Zaburzenia układu nerwowego: pogorszenie pamięci, omdlenia, osłabienie siły mięśniowej, migrena, drętwienia, mrowienia, odczucie pieczenia, dreszcze, zaburzenia odczuwania smaku, koszmary nocne, senność.

Zaburzenia oka: niewyraźne widzenie, ból oka, zapalenie oka i suchość oka.

Zaburzenia ucha: zawroty głowy, ból ucha.

Zaburzenia serca: przyspieszona czynność serca, kołatanie serca, obrzęki kończyn.

Zaburzenia naczyniowe: nagłe zaczerwienienia.

Zaburzenia oddechowe: krótki oddech podczas wysiłku, krwawienia z nosa, zapalenie nosa i gardła, zakażenia nosa i zatok (przestrzenie powietrzne w kościach twarzy i czaszki), katar, ból gardła.

Zaburzenia żołądka i jelit: wymioty, niestrawność, trudności w połykaniu, owrzodzenia w jamie ustnej, krwawienie z dziąseł, zapalenie języka i jamy ustnej, wzdęcia, zaparcia, suchość jamy ustnej.

Zaburzenia skóry: wysypka, wzmożone pocenie się, łuszczyca, pokrzywka, wyprysk, nadwrażliwość na światło, nocne poty.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe: bóle pleców, zapalenie stawów, osłabienie siły mięśniowej, bóle kości, bóle karku, bóle mięśni, skurcze mięśni.

Zaburzenia układu rozrodczego: impotencja (zaburzenia wzwodu).

Zaburzenia ogólne: bóle w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, złe samopoczucie, letarg, uderzenia gorąca, wzmożone pragnienie, chudnięcie.

Niezbyt częste objawy niepożądane podczas skojarzonego stosowania peginterferonu alfa-2a z rybawiryną (występujące rzadziej niż u 1 na 100 pacjentów):

Zakażenia: zakażenia dolnych dróg oddechowych, zakażenia dróg moczowych, zakażenia skóry.

Nowotwory łagodne i złośliwe: nowotwór wątroby.

Zaburzenia układu odpornościowego: sarkoidoza (rozsiane ogniska zapalne w organizmie), zapalenie tarczycy.

Zaburzenia hormonalne: cukrzyca (podwyższony poziom cukru we krwi).

Zaburzenia metaboliczne: odwodnienie.

Zaburzenia psychiczne: myśli samobójcze, omamy (nieprawidłowe postrzeganie), gniew.

Zaburzenia układu nerwowego: neuropatia obwodowa (zaburzenia nerwów kończyn).

Zaburzenia oka: krwawienia do siatkówki (tylna część oka).

Zaburzenia ucha i błędnika: utrata słuchu.

Zaburzenia naczyniowe: nadciśnienie.

Zaburzenia oddechowe: świszczący oddech.

Zaburzenia żołądka i jelit: krwawienia z przewodu pokarmowego, zapalenie warg, zapalenie dziąseł.

Zaburzenia wątroby: pogorszenie czynności wątroby.

Rzadkie objawy niepożądane podczas skojarzonego stosowania peginterferonu alfa-2a z rybawiryną (występujące rzadziej niż u 1 na 1000 pacjentów):

Zakażenia: zakażenia serca, zakażenia ucha zewnętrznego.

Zaburzenia krwi: znaczne zmniejszenie liczby czerwonych, białych krwinek i płytek krwi.

Zaburzenia układu odpornościowego: ciężkie reakcje alergiczne, toczeń trzewny układowy (choroba, w której niszczone są własne komórki), reumatoidalne zapalenie stawów (choroba autoimmunologiczna).

Zaburzenia psychiczne: samobójstwa, zaburzenia psychiczne (ciężkie zaburzenia osobowości i upośledzenie funkcji społecznych).

Zaburzenia układu nerwowego: śpiączka (głęboka, długotrwała utrata przytomności), drgawki, porażenie nerwu twarzowego.

Zaburzenia oka: zapalenie i obrzęk nerwu wzrokowego, zapalenie siatkówki, owrzodzenie rogówki.

Zaburzenia serca: zawał mięśnia sercowego, niewydolność serca, bóle serca, przyspieszona czynność serca, zaburzenia rytmu lub zapalenie osierdzia.

Zaburzenia naczyniowe: krwotok mózgowy.

Zaburzenia oddechowe: śródmiąższowe zapalenie płuc z zejściem śmiertelnym, zakrzepy w płucach.

Zaburzenia żołądka i jelit: wrzód trawienny, zapalenie trzustki.

Zaburzenia wątroby: niewydolność wątroby, zapalenie dróg żółciowych, stłuszczenie wątroby.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe: zapalenia mięśni.

Urazy i zatrucia: przedawkowanie leku.

Bardzo rzadkie objawy niepożądane podczas skojarzonego stosowania peginterferonu alfa-2a z rybawiryną (występujące rzadziej niż u 1 na 10 000 pacjentów):

Zaburzenia krwi: niedokrwistość aplastyczna (niezdolność do wytwarzania przez szpik kostny czerwonych i białych krwinek oraz płytek krwi).

Zaburzenia układu odpornościowego: samoistna (lub zakrzepowa) plamica małopłytkowa (zwiększona skłonność do siniaków, krwawień, zmniejszona liczba płytek krwi, niedokrwistość i znacznego stopnia osłabienie).

Zaburzenia oka: utrata wzroku.

Zaburzenia skóry: martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy (wysypki na skórze o różnym stopniu nasilenia, w tym prowadzące do śmierci, które mogą być połączone z występowaniem pęcherzy na błonie śluzowej jamy ustnej, nosa, oczu i innych błonach śluzowych oraz spęłaniem naskórka ze zmienionych chorobowo obszarów skóry), obrzęk naczynioruchowy (obrzęk skóry i błon śluzowych).

Działania niepożądane występujące z nieznaną częstością:

Zaburzenia krwi: wybiórcza aplazja czerwonych krwinek (ciężka postać niedokrwistości, kiedy wytwarzanie czerwonych ciałek krwi jest zmniejszone lub zatrzymane). Może powodować takie objawy jak uczucie zmęczenia z brakiem energii.

Zaburzenia układu odpornościowego: odrzucenie przeszczepionej wątroby i nerek, zespół Vogta-Koyanagi-Harada – rzadka choroba objawiająca się utratą wzroku, słuchu i zabarwieniem skóry.

Zaburzenia psychiczne: stan maniackalny (występowanie nadzwyczajnie podwyższonego nastroju) i zaburzenia dwubiegunowe (występowanie nadzwyczajnie podwyższonego nastroju na przemian ze smutkiem lub poczuciem beznadziei).

Zaburzenia oka: rzadka postać odwarstwienia siatkówki z płynem w siatkówce.
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: znaczne uszkodzenie mięśni i ból.
Zaburzenia nerek i dróg moczowych: zaprzestanie prawidłowej czynności nerek, inne objawy wskazujące na problemy z nerkami.

U pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem HCV i HIV i leczonych według schematu HAART (intensywna terapia przeciwtretowirusowa) dołączenie leku Copegus do peginterferonu alfa-2a lub interferonu alfa-2a może wywołać następujące działania niepożądane: prowadzącą do zgonu niewydolność wątroby, neuropatię obwodową (cierpienie, mrowienie lub ból dłoni lub stóp), zapalenie trzustki (objawy mogą obejmować bóle brzucha, nudności i wymioty), kwasicę mleczanową (nadmierne magazynowanie kwasu mlekowego w organizmie, prowadzące do zakwaszenia krwi), grypę, zapalenie płuc, zaburzenia emocjonalne (zmiany nastroju), apatię (letarg), szumy uszne (dzwonienie w uszach), ból gardła i krtani, zapalenie czerwieni wargowej (suche i pękające usta), nabytą lipodystrofię (zwiększona ilość tkanki tłuszczowej na karku i plecach) oraz chromaturię (zmiana koloru moczu).

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Należy także zapoznać się z ulotką peginterferonu alfa-2a lub interferonu alfa-2a, w celu uzyskania dodatkowych informacji na temat działań niepożądanych związanych ze stosowaniem powyższych leków.

5. Jak przechowywać lek Copegus

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych wymagań dotyczących warunków przechowywania.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się, że opakowanie zewnętrzne lub butelka są uszkodzone.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Copegus

- Każda tabletka powlekana zawiera 200 mg rybawiryny.
- Substancje pomocnicze to:
Rdzeń tabletki: skrobia żelowana kukurydziana, karboksymetyloskrobia sodowa (typ A), celuloza mikrokrystaliczna, skrobia kukurydziana, magnezu stearynian
Otoczka tabletki: hypromeloza, talk, tytanu dwutlenek (E171), tlenek żelaza żółty (E172), tlenek żelaza czerwony (E172), uwodniona etyloceluloza, triacetyna.

Jak wygląda lek Copegus i co zawiera opakowanie

Bładoróżowe płaskie owalne tabletki z napisem RIB 200 na jednej stronie i ROCHE na drugiej.

Lek Copegus 200 mg dostępny jest w butelkach zawierających 28, 42, 112 i 168 tabletek. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w sprzedaży.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach –Wyhlen
Niemcy

Data ostatniej aktualizacji ulotki: 31.08.2012