

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ТЪРГОВСКО НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Coregus® 200 mg film-coated tablet
Копегус 200 мг филмирана таблетка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg ribavirin.
За помощните вещества виж раздел 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Светлорозови, овални филмирани таблетки (маркирани с RIB 200 от едната страна и ROCHE от другата страна).

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Coregus е показан за лечение на хроничен хепатит С и трябва да се използва само като част от комбинирана схема на лечение с пегинтерферон алфа-2а или интерферон алфа-2а. Coregus не трябва да се прилага като монотерапия.

Комбинацията на Coregus с пегинтерферон алфа-2а или интерферон алфа-2а е показана за лечение на възрастни пациенти, положителни за HCV РНК в серума, включително пациенти с компенсирана цироза (виж раздел 4.4). Комбинацията с пегинтерферон алфа-2а е показана също и при пациенти, инфектирани едновременно и с клинично стабилен HIV, включително пациенти с компенсирана цироза (виж раздел 4.3). Комбинираните схеми на лечение са показани при пациенти, които не са лекувани преди това, както и при пациенти, които преди това са отговорили на терапия с интерферон алфа и са получили рецидив след спиране на лечението.

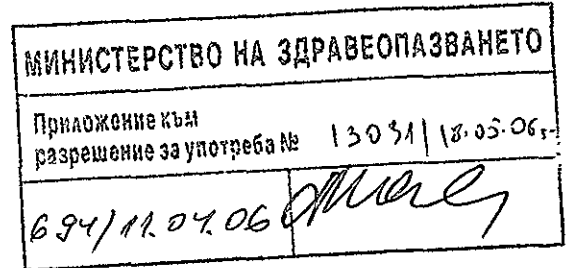
Моля, направете справка и с Кратката характеристика на продукта (КХП) на пегинтерферон алфа-2а или интерферон алфа-2а за информация за предписване, специфична за тези продукти.

4.2. Дозировка и метод на приложение

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

Метод на приложение

Coregus таблетки се прилагат перорално в два отделни приема с храна (сутрин и вечер). Таблетките не трябва да се чупят или смачкват. Тъй като рибавирин се



счита за потенциален тератоген, трябва да се внимава, като се пипат счупени таблетки.

Дозировка

Сорегус се прилага в комбинация с пегинтерферон алфа-2а или интерферон алфа-2а. Точната доза и продължителността на лечението зависят от използвания продукт интерферон.

Моля, направете справка с КХП на пегинтерферон алфа-2а или интерферон алфа-2а за допълнителна информация относно дозировката и продължителността на лечение, когато Сорегус ще се използва в комбинация с някой от тези продукти.

Дозировка при комбинация с пегинтерферон алфа-2а:

Прилагана доза

Препоръчаната доза Сорегус в комбинация с пегинтерферон алфа-2а инжекционен разтвор зависи от вирусния генотип и телесната маса на пациента (виж Таблица 1).

Продължителност на лечението

Продължителността на комбинираната терапия с пегинтерферон алфа-2а зависи от вирусния генотип. Пациенти с HCV инфекции генотип 1, независимо от вирусното натоварване, трябва да се подложат на 48 седмици лечение. Пациенти, инфектирани с HCV генотип 2/3, независимо от вирусното натоварване, трябва да се лекуват в продължение на 24 седмици (виж Таблица 1).

Таблица 1 Препоръки за дозиране на Сорегус в комбинация с пегинтерферон алфа-2а при пациенти с HCV			
Генотип	Дневна доза Сорегус	Продължителност на лечение	Брой таблетки от 200 mg
Генотип 1	< 75 kg = 1000 mg	48 седмици	5 (2 сутрин, 3 вечер)
	≥ 75 kg = 1200 mg	48 седмици	6 (3 сутрин, 3 вечер)
Генотип 2/3	800 mg	24 седмици	4 (2 сутрин, 2 вечер)

По принцип се счита, че пациентите, инфектирани с генотип 4, се лекуват трудно и данните от ограничените проучвания (N = 66) са сравними с дозировката като при генотип 1. Когато се взема решение относно продължителността на лечението, трябва да се има предвид и наличието на допълнителни фактори. Тази дозировка трябва също да се има предвид и при пациенти, инфектирани с генотип 5 или 6.

Едновременно инфектиране с HIV-HCV

Препоръчаната доза на Сорегус в комбинация със 180 µg веднъж седмично пегинтерферон алфа-2а е 800 mg дневно, в продължение на 48 седмици, независимо от генотипа. Безопасността и ефективността на комбинираната



терапия с дози на рибавирин над 800 mg дневно или продължителност на лечението под 48 седмици не са изследвани.

Предвидимост на отговора и на липса на отговор

Доказано е, че ранният вирусологичен отговор на седмица 12, определен като 2 log намаление на вирусното натоварване или неизмерими нива на HCV РНК, е показателен за продължителен отговор (виж Таблица 2).

Таблица 2 Прогностични стойности на вирусологичния отговор на седмица 12 в препоръчаната схема за дозиране при комбинирана терапия с Сорегус и пегинтерферон

Геноти п	Отрицателен			Положителен		
	Липса на отговор на седм. 12	Липса на продължителен отговор	Прогностични стойности	Отговор на седм. 12	Продължителен отговор	Прогностични стойности
Генотип 1 (N = 569)	102	97	95% (97/102)	467	271	58% (271/467)
Генотип 2 и 3 (N = 96)	3	3	100% (3/3)	93	81	87% (81/93)

Подобна отрицателна прогностична стойност е наблюдавана при пациенти, инфектирани едновременно с HIV-HCV, лекувани с монотерапия с пегинтерферон алфа-2а или в комбинация с рибавирин (100% (130/130) или 98% (83/85) съответно). Положителни прогностични стойности от 45% (50/110) и 70% (59/84) са наблюдавани при пациенти, инфектирани едновременно с HIV-HCV генотип 1 и генотип 2/3, получаващи комбинирана терапия.

Дозировка при комбинация с интерферон алфа-2а:

Прилагана доза

Препоръчаната доза Сорегус в комбинация с интерферон алфа-2а инжекционен разтвор зависи от телесната маса на пациента (виж Таблица 3).

Продължителност на лечението

Пациентите трябва да се лекуват с комбинирана терапия с интерферон алфа-2а най-малко в продължение на 6 месеца. Пациенти с HCV инфекции генотип 1 трябва да се подложат на 48 седмици комбинирано лечение. При пациенти, инфектирани с други генотипи HCV, решението да се продължи терапията до 48 седмици трябва да се основава на други прогностични фактори (като високо изходно вирусно натоварване, мъжки пол, възраст > 40 години и данни за фиброза).



Таблица 3 Препоръки за дозиране на Coregus в комбинация с интерферон алфа-2а

Тегло на пациента (kg)	Дневна доза Coregus	Продължителност на лечение	Брой таблетки от 200 mg
< 75	1000 mg	24 или 48 седмици	5 (2 сутрин, 3 вечер)
≥ 75	1200 mg	24 или 48 седмици	6 (3 сутрин, 3 вечер)

Промяна на дозировката при нежелани реакции

Моля, направете справка в КХП на пегинтерферон алфа-2а или интерферон алфа-2а за допълнителна информация относно коригиране на дозировката и преустановяване на лечението с всеки от тези продукти.

При развитие на тежки нежелани реакции или лабораторни отклонения по време на лечение с Coregus и пегинтерферон алфа-2а или интерферон алфа-2а дозировката на всеки продукт се променя при нужда до отзвучаване на нежеланата реакция. По време на клиничните изпитвания са разработени указания за промяна на дозата (виж Указания за промяна на дозата при лечение на анемия, свързана с лечението, Таблица 4).

Ако непоносимостта персистира след коригиране на дозата, може да се наложи преустановяване на Coregus или на Coregus и пегинтерферон алфа-2а или интерферон алфа-2а.

Таблица 4 Указания за промяна на дозата при лечение на анемия, свързана с терапията

<u>Лабораторни стойности</u>	Дозата на Coregus от 600 mg дневно* само се намалява при:	Coregus се преустановява при**:
Хемоглобин при болни без сърдечно заболяване	< 10 g/dl	< 8.5 g/dl
Хемоглобин: пациенти с анамнеза за стабилно сърдечно заболяване	≥ 2 g/dl намаление на хемоглобина по време на някой от 4-седмичния период на лечение (трайно намаление на дозата)	< 12 g/dl въпреки намаляване на дозата за 4 седмици

*Пациенти, при които дозата на Coregus е намалена на 600 mg дневно, получават една таблетка от 200 mg сутрин и две таблетки от 200 mg вечер.

**Ако отклонението отзвучи, лечението с Coregus може да започне отново с 600 mg дневно, а по-нататък дозировката да се повиши до 800 mg дневно по



усмотрение на лекуващия лекар. Връщане към по-високи дози обаче не се препоръчва.

Специални популации

Приложение при бъбречно увреждане: Препоръчаните схеми на дозиране на рибавирин (коригирани според телесно тегло от 75 kg) предизвикват значително повишаване на плазмените концентрации на рибавирин при пациенти с бъбречно увреждане. Няма достатъчно данни относно безопасността и ефикасността на рибавирин при пациенти със серумен креатинин $> 2 \text{ mg/dl}$ или креатининов клирънс $< 50 \text{ ml/min}$, независимо дали са на хемодиализа или не, които да подкрепят препоръките за коригиране на дозата. Поради това рибавирин трябва да се прилага при такива пациенти само когато това се счита за жизненоважно. Лечението трябва да се започне (или да се продължи, ако бъбречното увреждане се развие по време на терапията) крайно внимателно, като през целия период на лечение трябва да се извършва интензивно проследяване на концентрациите на хемоглобина и коригирането му при нужда (виж 4.4. **Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба** и 5.2. **Фармакокинетични свойства**).

Употреба при чернодробно увреждане: Не е установено фармакокинетично взаимодействие между рибавирин и чернодробната функция (виж 5.2. **Фармакокинетични свойства**). Поради това не се налага коригиране на дозата на Coregus при пациенти с чернодробно увреждане. Употребата на пегинтерферон алфа-2а и интерферон алфа-2а е противопоказана при пациенти с декомпенсирана цироза и други форми на тежко чернодробно увреждане.

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

Приложение при пациенти под 18-годишна възраст: Безопасността и ефективността на рибавирин в комбинация с пегинтерферон алфа-2а и интерферон алфа-2а при тези пациенти не са напълно изследвани. Лечението с Coregus не се препоръчва при деца и младежи под 18-годишна възраст.

4.3. Противопоказания

Моля, направете справка в КХП на пегинтерферон алфа-2а или интерферон алфа-2а относно противопоказанията на всеки от тези продукти.

- свръхчувствителност към рибавирин или към някое от помощните вещества.
- бременни жени (виж 4.4. **Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба**). Лечението с Coregus не трябва да се започва до получаване на отрицателен тест за бременност непосредствено преди началото на терапията.
- жени, които кърмят (виж 4.6. **Бременност и кърмене**).



- анамнеза за тежко предшестващо сърдечно заболяване, включително нестабилно или неконтролирано сърдечно заболяване, през предшестващите шест месеца.
- тежко нарушение на чернодробната функция или декомпенсирана цироза на черния дроб.
- хемоглобинопатии (напр. таласемия, сърповидноклетъчна анемия).
- започване на лечение с пегинтерферон алфа-2а е противопоказано при пациенти с HIV-HCV и цироза с резултат по Child-Pugh ≥ 6 (моля, направете справка в КХП на пегинтерферон алфа-2а за оценка по Child-Pugh).

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Моля, направете справка в КХП на пегинтерферон алфа-2а или интерферон алфа-2а за допълнителна информация относно специалните предупреждения и предпазните мерки при употреба за всеки от тези продукти.

На всички пациенти с хроничен хепатит С в клиничните изпитвания е направена чернодробна биопсия преди включването, но в някои случаи (напр. пациенти с генотип 2 или 3) е възможно провеждане на лечение без хистологично потвърждение. Трябва да се прави справка със съвременните ръководства за лечение относно необходимостта от чернодробна биопсия преди началото на лечението.

При пациенти с нормални стойности на ALT се наблюдава прогресия на фиброзата в по-бавна степен, отколкото при пациенти със завишени стойности на ALT. Това трябва да се има предвид заедно с други фактори, като генотипа на HCV, възраст, екстрахепатални прояви, риск от трансмисия, и т.н., които повлияват решението дали да се приложи или да не се приложи лечение.

Според резултатите от клиничните изпитвания приложението на рибавирин като монотерапия не е ефективно и Copegus не трябва да се прилага самостоятелно.

Тератогенен риск: виж 4.6. Бременност и кърмене.

Преди началото на лечението с рибавирин лекуващият лекар трябва изчерпателно да информира пациентката за тератогенния риск на рибавирин, за необходимостта от ефективна и постоянна контрацепция, за възможността от неуспех на контрацептивните методи и възможните последствия от бременността, ако тя започне по време на лечение с рибавирин.

Карциногенност: Рибавирин е мутагенен в някои генотоксични тестове *in vivo* и *in vitro*. Не може да се изключи наличие на потенциален карциногенен ефект (виж 5.3. Предклинични данни за безопасност).

Хемолиза и сърдечносъдова система: Намаление на нивата на хемоглобина до < 10 g/dl е наблюдавано при до 15% от пациентите, лекувани в продължение на 48 седмици с Copegus 1000/1200 mg в комбинация с пегинтерферон алфа-2а и до 19% при пациенти комбинация с интерферон алфа-2а. Когато Copegus 800 mg е бил комбиниран с пегинтерферон алфа-2а в продължение на 24 седмици, 3% от пациентите са получили понижение на нивата на хемоглобина до < 10 g/dl. Рискът от



развитие на анемия е по-висок при жените. Въпреки че рибавирин няма директен сърдечносъдов ефект, анемията, свързана с лечение с Copegus, може да доведе до влошаване на сърдечната функция или обостряне на симптомите на исхемична болест на сърцето или и двете. Поради това Copegus трябва да се прилага предпазливо при пациенти с предшестващо сърдечно заболяване. Преди началото на лечението трябва да се изследва сърдечния статус и да се проследява клинично по време на терапията; при влошаване, лечението трябва да се спре (виж 4.2. Дозировка и метод на приложение). Пациентите с анамнеза за застойна сърдечна недостатъчност, инфаркт на миокарда и/или предишни или настоящи ритъмни нарушения трябва стриктно да се наблюдават. Препоръчва се при тези пациенти с предшестващи сърдечни нарушения да се прави електрокардиограма преди и по време на лечението. Сърдечните аритмии (предимно суправентрикуларни) обикновено отговарят на стандартното лечение, но може да се наложи и преустановяване на терапията.

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

Чернодробна функция: При пациенти, които покажат данни за чернодробна декомпенсация по време на лечение, приложението на Copegus в комбинация с пегинтерферон алфа-2а или интерферон алфа-2а трябва да се преустанови. Когато повишението на нивата на ALT е прогресивно и клинично значимо, независимо от намаление на дозата, или ако то се придружава от повишен директен билирубин, лечението трябва да се преустанови.

Психични ефекти и централна нервна система (ЦНС):

Пациенти с тежки психични състояния:

Ако се прецени, че лечението с рибавирин и пегинтерферон алфа-2а или интерферон алфа-2а при пациенти с анамнеза за тежки психични състояния е необходимо, то трябва да се започне само, след като се осигури подходящ индивидуален диагностичен и терапевтичен контрол на психичното състояние.

При някои пациенти са наблюдавани тежки ефекти от страна на ЦНС, особено депресия, суицидни мисли и опити за самоубийство по време на комбинирано лечение с Copegus и пегинтерферон алфа-2а или интерферон алфа-2а. Други ефекти от страна на ЦНС, включващи агресивно поведение, объркване и промяна на психическия статус, са наблюдавани при лечение с интерферон алфа-2а. Ако пациентите развият психични реакции или проблеми от страна на ЦНС, включително клинична депресия, се препоръчва пациентите внимателно да се проследяват от лекуващия лекар. Ако се появят такива симптоми, лекуващият лекар трябва да има предвид потенциалната сериозност на тези нежелани ефекти. Ако симптомите персистират или се влошават, трябва да се преустанови лечението както с Copegus, така и с пегинтерферон алфа-2а или интерферон алфа-2а.

Бъбречно увреждане: Фармакокинетиката на рибавирин се променя при пациенти с бъбречна дисфункция поради намаляване на креатининовия клирънс при тези пациенти (виж 5.2. Фармакокинетични свойства). Поради това се препоръчва при всички пациенти да се оцени бъбречната функция преди започване на лечението с



Сорегус, за предпочитане чрез изчисление на креатининовия клирънс на пациента. Значителни повишения на плазмените концентрации на рибавирин са наблюдавани при схема на лечение с препоръчаните дози при пациенти със серумен креатинин > 2 mg/dl или с креатининов клирънс < 50 ml/минута. Няма достатъчно данни относно безопасността и ефективността на Сорегус при такива пациенти, които да поддържат препоръки за коригиране на дозата. Лечението с Сорегус не трябва да се започва (или продължава, ако бъбречното увреждане възникне по време на лечението) при такива пациенти, независимо дали са на хемодиализа или не, освен ако това не се счете за жизненоважно. Необходима е изключителна предпазливост. По време на лечението трябва да се извършва интензивно проследяване на концентрациите на хемоглобина и коригирането му при нужда (виж 4.2. Дозировка и метод на приложение и 5.2. Фармакокинетични свойства).

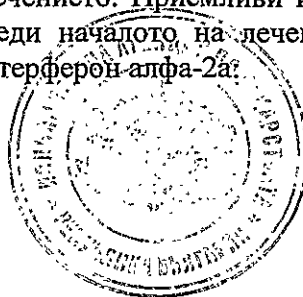
Едновременно инфектиране с HIV/HCV: Моля, направете справка в съответните кратки характеристики на продукта на антиретровирусните лекарствени продукти, които ще се приемат едновременно с лечението за HCV, за информация и лечение на проявите на токсичност, специфични за всеки продукт, както и за възможността за припокриване с токсичността на пегинтерферон алфа-2а със или без рибавирин. По време на клинично изпитване NR15961 при пациенти, лекувани едновременно със stavudine и интерферон със или без рибавирин, честотата на панкреатит и/или лактацидоза, е била 3% (12/398).

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

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

Едновременно инфектираните пациенти трябва внимателно да се наблюдават, като по време на лечението се прави оценка на техния резултат по Child-Pugh, и лечението трябва незабавно да се преустанови, ако резултатът по Child-Pugh достигне 7 или по-висока степен.

Лабораторни проби: Стандартните хематологични проби и кръвна биохимия (пълна кръвна картина, диференциално броене, брой на тромбоцитите, електролити, серумен креатинин, функционални чернодробни проби, пикочна киселина) трябва да се извършват при всички пациенти преди началото на лечението. Приемливи изходни стойности, които може да се считат за указания преди началото на лечението с Сорегус в комбинация с пегинтерферон алфа-2а или интерферон алфа-2а.



Хемоглобин	$\geq 12 \text{ g/dl}$ (жени); $\geq 13 \text{ g/dl}$ (мъже)
Тромбоцити	$\geq 90\,000/\text{mm}^3$
Брой на неутрофили	$\geq 1\,500/\text{mm}^3$

При пациенти, инфектирани едновременно с HIV-HCV, има ограничени данни относно ефективността и безопасността (N=51) при лица с брой на CD4 под 200 клетки/uL. Поради това е необходима предпазливост при лечение на пациенти с нисък брой CD4.

Лабораторни изследвания трябва да се извършват на седмица 2 и седмица 4 от лечението и периодично след това според клиничната необходимост.

При жени в детеродна възраст: По време на лечението и в продължение на 6 месеца след завършването му трябва да се извършват рутинни ежемесечни тестове за бременност на болните жени. По време на лечението и в продължение на 6 месеца след завършването му трябва да се извършват рутинни ежемесечни тестове за бременност на партньорките на болните мъже.

При лечение с Coregus пикочната киселина може да се увеличи поради хемолиза и затова възможността за развитие на подагра в предразположени пациенти трябва внимателно да се мониторира.

4.5. Взаимодействия с други лекарства и други форми на взаимодействие

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

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

Резултатите от проучванията *in vitro* с използване както на човешки, така и чернодробни микрозомални препарати от плъх, не показват метаболизъм на рибавирин, медиран от цитохром P450 ензими. Рибавирин не инхибира цитохром P450 ензимите. Няма данни от токсикологичните изследвания, че рибавирин индуцира чернодробни ензими. Поради това възможността за взаимодействия на базата на цитохром P450 ензимите е минимална.

Антиациди: Бионаличността на рибавирин 600 mg се намалява при едновременно приложение с антиациди, съдържащи магнезий, алуминий и метикон; AUC₀₋₁₂ се намалява с 14%. Възможно е намалената бионаличност при това проучване да се е дължала на забавено преминаване на рибавирин или на променено рН. Това взаимодействие не се счита за клинически значимо.

Нуклеозидни аналози: Доказано е *in vitro*, че рибавирин инхибира фосфорилирането на зидовудин и ставудин. Клиничното значение на тези находки е неизвестно. Тези



находки *in vitro* обаче показват възможността едновременното приложение на Coregus със зидовудин или ставудин да доведе до повишаване на HIV вирусите в плазмата. Поради това се препоръчва внимателно да се проследяват плазмените нива на HIV РНК при пациенти, лекувани едновременно с Coregus и някой от тези два продукта. Ако нивата на HIV РНК се увеличат, трябва да се преразгледа едновременното приложение на Coregus с инхибитори на обратната транскриптаза.

Диданозин (ddI): Рибавирин потенцира антиретровирусния ефект на диданозин (ddI) *in vitro* и при животни чрез увеличаване на образуването на активния трифосфатен анаболит (ddATP). Това наблюдение повдига проблема с възможността за увеличаване на риска от нежелани лекарствени реакции, свързани с ddI (като периферна невропатия, панкреатит и чернодробна стеатоза с лактацидоза), при едновременно приложение на рибавирин и ddI. Въпреки че клиничното значение на тези находки е неизвестно, при едно проучване едновременното приложение на рибавирин с ddI при пациенти с HIV заболяване не е довело до допълнително намаляване на вирусите или до увеличаване на нежеланите реакции. Плазмената фармакокинетика на ddI не е повлияна значително при едновременно лечение с рибавирин при това изпитване, въпреки че интрацелуларният ddATP не е измерван.

Пациенти, инфектирани едновременно с HIV-HCV

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

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

4.6. Бременност и кърмене

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

Болни жени: Coregus не трябва да се прилага при бременни жени (виж 4.3. Противопоказания и 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба). Трябва да се вземат изключителни мерки, за да се избегне



бременност при болни жени. Лечението с Copegus не трябва да се започва преди получаване на отрицателни резултати от тест за бременност непосредствено преди началото на лечението. Всеки метод за контрол на бременността може да бъде неуспешен. Поради това е от критична важност жените в детеродна възраст и техните партньори да прилагат едновременно две форми на ефективна контрацепция по време на лечението и в продължение на 6 месеца след завършването му; през това време трябва да се извършват рутинни ежемесечни тестове за бременност. При възникване на бременност по време на лечението и в продължение на 6 месеца след завършването му пациентката трябва да се уведоми относно значителния тератогенен риск, който има рибавирин за фетуса.

Болни мъже и техните партньорки: Трябва да се вземат изключителни мерки, за да се избегне бременност при партньорките на болните мъже, лекувани с Copegus. Рибавирин се натрупва интрацелуларно и се елиминира от организма много бавно. При експерименталните проучвания при животни рибавирин е предизвикал промени в сперматозоидите в дози по-ниски от клинично прилаганите. Не е известно дали рибавирин, който се съдържа в спермата, ще окаже известния си тератогенен ефект при оплождане на яйцеклетките. Поради това болните мъже и техните партньорки в детеродна възраст трябва да се съветват да прилагат едновременно две форми на ефективна контрацепция по време на лечението с Copegus и в продължение на 6 месеца след завършването му. Преди началото на лечението трябва да се направи тест за бременност. Мъжете, чиито партньорки са бременни, трябва да се инструктират да използват презервативи, за да се сведе до минимум пренасянето на рибавирин към партньорката.

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

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Copegus не оказва влияние или ефектът му е незначителен; комбинацията с пегинтерферон алфа-2а или интерферон алфа-2а обаче може да има ефект. Така че пациентите, които проявят умора, сънливост или объркване по време на лечение, трябва да се съветват да избягват шофиране или работа с машини.

4.8. Нежелани ефекти

Моля, направете справка в КХП на пегинтерферон алфа-2а или интерферон алфа-2а за допълнителна информация относно нежелани ефекти, свързани с всеки от тези продукти.

Най-често съобщаваните нежелани реакции с Copegus в комбинация с пегинтерферон алфа-2а 180 µg са били предимно леки до умерени по тежест и са били контролирани без необходимост от промяна на дозите или преустановяване на лечението.

Пациенти, инфектирани едновременно с HIV-HCV

При пациенти, инфектирани едновременно с HIV-HCV, профилът на клинични нежелани събития, съобщавани при лечение с пегинтерферон алфа-2а, самостоятелно



или в комбинация с рибавирин, е бил подобен на този, наблюдаван при пациенти, инфектирани само с HCV. Лечението с пегинтерферон алфа-2а е било свързано с намаление на абсолютния брой на CD4+ клетките в рамките на първите 4 седмици без промяна на процента на CD4+ клетките. Намалението на броя на CD4+ клетките е било обратимо при намаление на дозата или прекратяване на лечението. Приложението на пегинтерферон алфа-2а няма видимо отрицателно влияние върху контрола на HIV вирусната вирусемия по време на терапията или при проследяването. Има ограничени данни за безопасност (N=31) при едновременно инфектирани пациенти с брой на CD4+ клетките < 200/μl (виж КХП на пегинтерферон алфа-2а).

В Таблица 5 са резюмирани данните от прегледа на безопасността на различните схеми на лечение с Copegus в комбинация с пегинтерферон алфа-2а при пациенти с HCV и HIV-HCV.

Таблица 5 Преглед на безопасността на терапевтични схеми на лечение с Copegus в комбинация с пегинтерферон алфа-2а при пациенти с HCV и HIV-HCV			
	Моноинфекция с HCV Copegus 800 mg 24 седмици & PEG-IFN alfa-2a 180 μg	Моноинфекция с HCV Copegus 1000/1200 mg 48 седмици & PEG-IFN alfa-2a 180 μg	Едновременна инфекция с HIV-HCV Copegus 800 mg 48 седмици & PEG-IFN alfa-2a 180 μg
Сериозни нежелани събития	3%	11%	17%
Анемия (хемоглобин < 10 g/dl)	3%	15%	14%
Промяна на дозата на рибавирин	19%	39%	37%
Предварително прекъсване на лечението поради нежелани събития	4%	10%	12%
Предварително прекъсване на лечението поради лабораторни отклонения	1%	3%	3%

Таблица 6 показва най-честите нежелани ефекти, съобщени при ≥ 10% от пациентите, получавали лечение с Copegus и пегинтерферон алфа-2а или интерферон алфа-2а.

Нежеланите събития, съобщени при пациентите, получаващи Copegus в комбинация с интерферон алфа-2а са по същество същите като тези, наблюдавани при комбинация на Copegus с пегинтерферон алфа-2а.

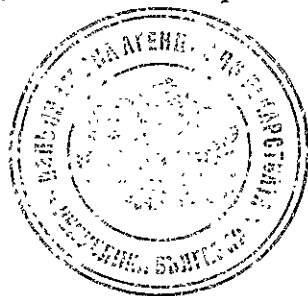
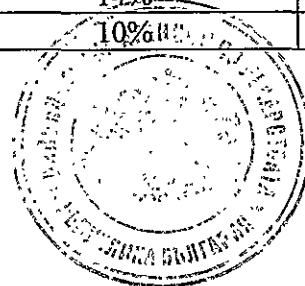


Таблица 6 Нежелани лекарствени реакции (честота $\geq 10\%$ във всяка група) при пациенти с HCV и HIV-HCV			
	HCV Coregus 800 mg & Пегинтерферон алфа-2a 180 μ g (NV15942) 24 седмици N = 207	HCV Coregus 1000 или 1200 mg & Пегинтерферон алфа-2a 180 μ g (NV15801 + NV15942) 48 седмици N = 887	HIV-HCV Coregus 800 mg & Пегинтерферон алфа- 2a 180 μ g (NR15961) 48 седмици N = 288
Телесна система	%	%	%
Нарушения на метаболизма и храненето			
Анорексия	20%	27%	23%
Намаление на теглото	2%	7%	16%
Психични нарушения			
Безсъние	30%	32%	19%
Раздразнителност	28%	24%	15%
Депресия	17%	21%	22%
Нарушение на концентрацията	8%	10%	2%
Нарушения на нервната система			
Главоболие	48%	47%	35%
Замайване	13%	15%	7%
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			
Диспнея	11%	13%	7%
Кашлица	8%	13%	3%
Стомашно-чревни нарушения			
Гадене	29%	28%	24%
Диария	15%	14%	16%
Коремна болка	9%	10%	7%

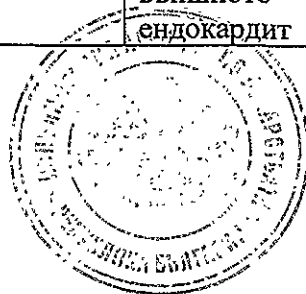


Нарушения на кожата и подкожната тъкан			
Алопеция	25%	24%	10%
Сърбеж	25%	21%	5%
Дерматит	15%	16%	1%
Суха кожа	13%	12%	4%
Нарушения на мускулно-скелетната система, на съединителната тъкан и костни нарушения			
Миалгия	42%	38%	32%
Артралгия	20%	22%	16%
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			
Умора	45%	49%	40%
Пирексия	37%	39%	41%
Ригор	30%	25%	16%
Астения	18%	15%	26%
Болка	9%	10%	6%
Реакция на мястото на инжектиране	28%	21%	10%

Нежеланите ефекти, съобщени при < 10% от пациентите, лекувани с Coregis в комбинация с пегинтерферон алфа-2а или Coregis в комбинация с интерферон алфа-2а, са дадени в Таблица 7.

Таблица 7 Нежелани ефекти (с честота < 10%), съобщени при пациенти с HCV и HIV-HCV

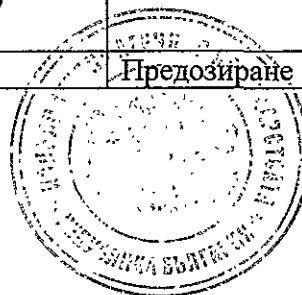
Телесна система	Чести (<10% - 5%)	Чести (<5% - 1%)	Нечести до редки сериозни нежелани събития (<1% - <0.1%)
Инфекции и паразитози		херпес симплекс, URI инфекция, бронхит, орална кандидоза	Кожна инфекция, инфекция на долните дихателни пътища, отит на външното ухо, ендокардит



Неоплазми - доброкачествени и злокачествени			Чернодробна неоплазма
Нарушения на кръвоносната и лимфна системи		Анемия, лимфаденопатия, тромбоцитопения	
Нарушения на имунната система			ИТР, тиреоидит, псориазис, ревматоиден артрит, системен лупус еритематодес, саркоидоза, анафилаксия
Нарушения на ендокринната система		хипотиреоидизъм, хипертиреоидизъм	диабет
Психични нарушения	Промени в настроението, емоционални нарушения, тревожност	нервност, намалено либидо, агресивност	Суицидни мисли, самоубийство, гняв
Нарушения на нервната система	Увреждане на паметта	нарушения на вкуса, слабост, парестезия, хипестезия, тремор, мигрена, сънливост, хиперестезия, кошмари, синкоп	Периферна невропатия, кома
Нарушения на окото		размазано зрение, очно възпаление, ксерофталмия, болка в очите	Язва на роговицата, ретинопатия, нарушение на кръвоносните съдове на ретината, кръвоизлив на ретината, оток на папилата, невропатия на лещата, загуба на зрението
Нарушения на ухото и вътрешното ухо		вертиго, болка в ушите	
Сърдечни нарушения		Сърцебиене, периферен оток, тахикардия	Аритмия, суправентрикуларна тахикардия, предсърдно мъждене, СНФ, ангина, миокарден инфаркт, перикардит
Съдови нарушения		Зачервяване на	Мозъчен



		лицето	кръвоизлив, хипертония
Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения		болки в гърлото, диспнея при усилие, епистаксис, назофарингит, конгестия на синусите, ринит, назална конгестия	Бронхоконстрикция , хрипове, интерстициален пневмонит с летален изход, белодробен емболизъм
Стомашно-чревни нарушения	Повръщане, сухота в устата, диспепсия	разязвявания в устата, метеоризъм, кървене от венците, стоматит, дисфагия, глосит	Пептична язва, кървене от стомашно-чревния тракт, обратима панкреатична реакция (напр. повишаване на амилаза/липаза със или без коремна болка)
Хепато-билиарни нарушения			Чернодробна недостатъчност, чернодробна дисфункция, мастна дегенерация на черния дроб, холангит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив, засилено изпотяване	екзема, нощно изпотяване, псориазис, реакция на фоточувствителност, уртикария, кожни нарушения	Ангиедем
Нарушения на мускулно-скелетната система, на съединителната тъкан и костни нарушения	Болка в гърба	мускулни крампи, болка в шията, мускулно-скелетна болка, болка в костите, артрит, мускулна слабост	Миозит
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		импотентност	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		неразположеност, летаргия, болка в гърдите, горещи вълни, жажда, грипоподобно заболяване	
Наранявания и			Предозиране на



отравяния		веществото
-----------	--	------------

Много рядко, приложението на алфа интерфероните, включително пегинтерферон алфа-2а, използвани в комбинация с Coregus, може да бъде свързано с панцитопения, включително апластична анемия.

При пациенти с HIV-HCV, получаващи комбинирана терапия с Coregus и пегинтерферон алфа-2а, има съобщения за други нежелани ефекти при $\geq 1\%$ до $\leq 2\%$ от пациентите: хиперлактацидемия/лактацидоза, грип, пневмония, афективна лабилност, апатия, шум в ушите, фаринголарингеална болка, хейлит, придобита липодистрофия и хроматурия.

Лабораторни стойности: По време на клиничните изпитвания на Coregus в комбинация с пегинтерферон алфа-2а или интерферон алфа-2а повечето от случаите на отклонения на лабораторните стойности са преодолявани с изменение на дозата (виж 4.2. Дозировка и метод на приложение, Указания за промяна на дозата). При комбинираното лечение с пегинтерферон алфа-2а и Coregus до 2% от пациентите са получили повишаване на нивата на ALT, което е наложило промяна на дозата или преустановяване на лечението.

Хемолизата е ограничаващата токсичност при лечение с рибавирин. Намаление на нивата на хемоглобина до $< 10 \text{ g/dl}$ е наблюдавано при до 15% от пациентите, лекувани в продължение на 48 седмици с Coregus 1000/1200 mg в комбинация с пегинтерферон алфа-2а и до 19% при пациенти, лекувани с Coregus в комбинация с интерферон алфа-2а. Когато Coregus 800 mg е бил комбиниран с пегинтерферон алфа-2а в продължение на 24 седмици, 3% от пациентите са имали намаление на нивата на хемоглобина до $< 10 \text{ g/dl}$. Не се очаква обаче пациентите да имат нужда от прекъсване на терапията само поради намаление на нивата на хемоглобина. В повечето случаи намалението на хемоглобина се появява рано по време на лечението и се стабилизира едновременно с компенсаторното увеличаване на ретикулоцитите.

Повечето случаи на анемия, левкопения и тромбоцитопения са били леки (степен 1 по критериите на СЗО). Лабораторни промени степен 2 по СЗО се съобщават за хемоглобина (4% от пациентите), левкоцитите (24% от пациентите) и тромбоцитите (2% от пациентите). Умерена (абсолютен брой неутрофили (АБН) $0.749\text{--}0.5 \times 10^9/\text{l}$) и тежка (АБН $< 0.5 \times 10^9/\text{l}$) неутропения е наблюдавана при 24% (216/887) и 5% (41/887) от пациентите, получаващи Coregus 1000/1200 mg в комбинация с пегинтерферон алфа-2а в продължение на 48 седмици.

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

Лабораторни стойности при пациенти, едновременно инфектирани с HIV-HCV

Въпреки че хематологична токсичност, проявяваща се с неутропения, тромбоцитопения и анемия, е възниквала по-често при пациенти с HIV-HCV, в повечето случаи тя е овладявана с изменение на дозата и употребата на растежни



фактори, а нечесто се е налагало преждевременно преустановяване на лечението. Намаление на нивата на АБН под 500 клетки/mm^3 е наблюдавано при 13% и 11% от пациентите, получаващи монотерапия с пегинтерферон алфа-2а и комбинирана терапия съответно. Наблюдавано е намаление на тромбоцитите под $50\,000/\text{mm}^3$ при 10% и 8% от пациентите, получаващи монотерапия с пегинтерферон алфа-2а и комбинирана терапия съответно. Анемия (хемоглобин $< 10 \text{ g/dl}$) се съобщава при 7% и 14% от пациентите, лекувани с монотерапия с пегинтерферон алфа-2а или комбинирана терапия съответно.

4.9. Предозиране

Няма съобщения за случаи на предозиране на Coregis по време на клиничните изпитвания. Наблюдавани са случаи на хипокалциемия и хипомагниземия при лица, лекувани с дози четири пъти по-високи от максимално препоръчаните. При много от тези случаи рибавирин е бил прилаган интравенозно. Рибавирин не се отстранява ефективно чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антивирусни средства с директно действие, нуклеозиди и нуклеотиди (с изключение на инхибиторите на обратната транскриптаза), АТС код: J05AB04.

Механизъм на действие: Рибавирин е синтетичен нуклеозиден аналог, който показва активност *in vitro* срещу някои РНК и ДНК вируси. Механизмът, по който рибавирин в комбинация с пегинтерферон алфа-2а или интерферон алфа-2а оказва ефекта си срещу HCV, е неизвестен.

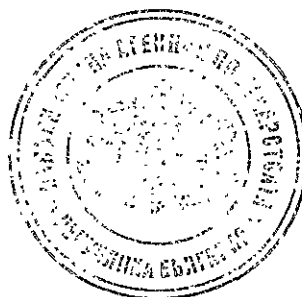
При отговарящи пациенти с хепатит С, лекувани със $180 \mu\text{g}$ пегинтерферон алфа-2а, нивата на HCV РНК намаляват двуфазно. Първата фаза на намаление се наблюдава 24 до 36 часа след първата доза на пегинтерферон алфа-2а, последвана от втората фаза на намаление, която продължава през следващите 4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

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

Резултати от клиничните изпитвания

Coregis в комбинация с пегинтерферон алфа-2а

Предвидимост на отговора



Моля, направете справка в раздел 4.2. Дозировка и метод на приложение, в Таблица 2.

Резултати от изследванията

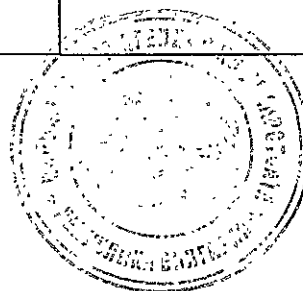
Ефективността и безопасността на комбинацията Copegus с пегинтерферон алфа-2а са установени в две пилотни проучвания (NV15801 + NV15942), включващи общо 2405 пациенти. Изследваната популация е включвала пациенти, нелекувани дотогава с интерферон, с хроничен хепатит С, потвърден от измерими нива на серумна HCV РНК, повишени нива на ALT и чернодробна биопсия, отговаряща на хронична хепатит С инфекция. В клинично изпитване NR15961 са включвани само пациенти, инфектирани едновременно с HIV-HCV (виж Таблица 10). Тези пациенти са имали стабилно HIV заболяване и среден брой CD4 Т-клетки около 500 клетки/ μ l.

При клиничното изпитване NV15801 (1121 лекувани пациенти) се сравнява ефективността на 48-седмично лечение с пегинтерферон алфа-2а (180 μ g веднъж седмично) и Copegus (1000/1200 mg дневно) в комбинация с монотерапия с пегинтерферон алфа-2а или с комбинирана терапия с интерферон алфа-2b и рибавирин. Комбинацията пегинтерферон алфа-2а и Copegus е била значимо по-ефективна от комбинацията интерферон алфа-2b и рибавирин или монотерапията с пегинтерферон алфа-2а.

Проучването NV15942 (1284 пациенти) сравнява ефективността на лечението с различна продължителност (24 и 48 седмици) и на две дози Copegus (800 mg с 1000/1200 mg).

За пациентите с моноинфекция HCV и с едновременна инфекция с HIV-HCV, схемите на лечение, продължителността на терапията и изхода от проучването виж таблици 8, 9 и 10 съответно. Вирологичният отговор е определен като неизмерими HCV РНК при измерване с COBAS AMPLICOR™ HCV Test, версия 2.0 (граница на откриване 100 копия/ml, еквивалентни на 50 IU/ml), а продължителен отговор като една отрицателна проба приблизително 6 месеца след края на лечението.

Таблица 8 Вирологичен отговор на общата популация (включително пациенти с и без цирроза)			
	Изпитване NV15942	Изпитване NV15801	
	Copegus 1000/1200mg & пегинтерферон алфа-2а 180 μ g (N=436) 48 седмици	Copegus 1000/1200mg & пегинтерферон алфа-2а 180 μ g (N=453) 48 седмици	Ribavirin 1000/1200 mg & интерферон алфа-2b 3 MIU (N=444) 48 седмици
Отговор в края на лечението	68%	69%	52%
Общ продължителен отговор	63%	54%*	45%*

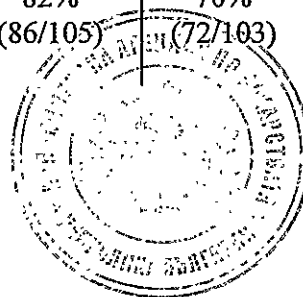


*95% интервал на доверителност за разликата: 3% до 16% стойност на p (стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel) = 0.003

Вирологичните отговори на пациентите, лекувани с комбинираната терапия Copegus и пегинтерферон алфа-2а, във връзка с генотипа и вирусното натоварване, са обобщени в Таблица 9 за пациентите с моноинфекция HCV и в Таблица 10 за пациентите, инфектирани едновременно с HIV-HCV съответно. Резултатите от клиничното изпитване NV15942 дават основание да се препоръчат схемите на лечение, основаващи се на генотипа (виж Таблица 1).

Разликата между схемите на лечение обикновено не се е повлиявала от вирусното натоварване или наличие/липса на цироза; поради това препоръките за генотип 1, 2 или 3 са независими от тези изходни характеристики.

Таблица 9 Продължителен вирологичен отговор, основаващ се на генотипа и вирусното натоварване, след комбинирана терапия с Copegus и пегинтерферон алфа-2а						
	Изпитване NV15942				Изпитване NV15801	
	Copegus 800 mg & PEG-IFN алфа-2а 180 µg 24 седмици	Copegus 1000/1200 mg & PEG-IFN алфа-2а 180 µg 24 седмици	Copegus 800 mg & PEG-IFN алфа-2а 180 µg 48 седмици	Copegus 1000/1200 mg & PEG-IFN алфа-2а 180 µg 48 седмици	Copegus 1000/1200 mg & PEG-IFN алфа-2а 180 µg 48 седмици	Ribavirin 1000/1200 mg & интерферон алфа-2b 3 MIU 48 седмици
Генотип 1	29% (29/101)	42% (49/118) [†]	41% (102/250)*	52% (142/271)* [†]	45% (134/298)	36% (103/285)
Ниско вирусно натоварване	41% (21/51)	52% (37/71)	55% (33/60)	65% (55/85)	53% (61/115)	44% (41/94)
Високо вирусно натоварване	16% (8/50)	26% (12/47)	36% (69/190)	47% (87/186)	40% (73/182)	33% (62/189)
Генотип 2/3	84% (81/96)	81% (117/144)	79% (78/99)	80% (123/153)	71% (100/140)	61% (88/145)
Ниско вирусно натоварване	85% (29/34)	83% (39/47)	88% (29/33)	77% (37/48)	76% (28/37)	65% (34/52)
Високо вирусно натоварване	84% (52/62)	80% (78/97)	74% (49/66)	82% (86/105)	70% (72/103)	58% (54/93)



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

*Coregus 1000/1200 mg + пегинтерферон алфа-2а 180 µg, 48 седмици срещу Coregus 800 mg + пегинтерферон алфа-2а 180 µg, 48 седм.: Коефициент (95% CI) = 1.52 (1.07 до 2.17) стойност на р (стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel) = 0.020

†Coregus 1000/1200 mg + пегинтерферон алфа-2а 180 µg, 48 седмици срещу Coregus 1000/1200 mg + пегинтерферон алфа-2а 180 µg, 24 седм.: Коефициент (95% CI) = 2.12 (1.30 до 3.46) стойност на р (стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel) = 0.002

Пациенти с HCV с нормални стойности на ALT

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

Пациенти, заразени едновременно с HIV-HCV

Таблица 10. Продължителен вирусологичен отговор, основаващ се на генотипа и вирусното натоварване, след комбинирана терапия с Coregus и пегинтерферон алфа-2а при пациенти, инфектирани едновременно с HIV-HCV

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

* пегинтерферон алфа-2а 180 µg Coregus 800 mg срещу интерферон алфа-2а 3 MIU рибавирин 800 mg: Коефициент (95% CI) = 5.40 (3.42 до 8.54), стойност на р (стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel) = < 0.0001

* пегинтерферон алфа-2а 180 µg Coregus 800 mg срещу пегинтерферон алфа-2а 180 µg: Коефициент (95% CI) = 2.89 (1.93 до 4.32), стойност на p (стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel) = < 0.0001

* интерферон алфа-2а 3 MIU Coregus 800 mg срещу пегинтерферон алфа-2а 180 µg: Коефициент (95% CI) = 0.53 (0.33 до 0.85), стойност на p (стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel) = < 0.0084.

Рибавирин в комбинация с интерферон алфа-2а

Терапевтичната ефективност на интерферон алфа-2а самостоятелно и в комбинация с рибавирин за перорално приложение е била сравнявана по време на клиничните изпитвания върху наивни (предварително нелекувани пациенти) и пациенти с рецидив, които са имали вирусологично, биохимично и хистологично доказан хроничен хепатит С. Шест месеца след края на лечението са били оценени продължителния биохимичен и вирусологичен отговор, както и хистологичното подобрене.

При пациентите с рецидив (M23136; N=99) е наблюдавано десетократно статистически значимо повишение (от 4% на 43%; $p < 0.01$) на продължителния вирусологичен и биохимичен отговор. Благоприятният профил на комбинираната терапия се отразява и в степента на отговор по отношение на HCV генотипа или изходното вирусно натоварване. Степента на продължителен отговор в групите с комбинацията и с монотерапия с интерферон е била при пациенти с HCV генотип-1 съответно 28% срещу 0% и с генотип не-1 58% срещу 8%. Освен това хистологичното подобрене също е било в полза на комбинираната терапия. Съобщава се и за поддържащи благоприятни резултати (монотерапия срещу комбинация; 6% срещу 48%, $p < 0.04$) от едно малко, публикувано проучване при нелекувани пациенти (N = 40) с приложение на интерферон алфа-2а (3 MIU три пъти седмично) и рибавирин.

5.2. Фармакокинетични свойства

Рибавирин се резорбира бързо след перорално приложение в единична доза Coregus (средно $T_{max} = 1-2$ часа). Средното време на полуживот на рибавирин в крайната фаза след приложение на единични дози Coregus варира от 140 до 160 часа. Литературните данни за рибавирин показват екстензивна резорбция, като приблизително 10% от белязаната доза се екскретира с фекалиите. Абсолютната бионаличност обаче е приблизително 45% - 65%, което изглежда се дължи на метаболизма при първо преминаване през черния дроб. Има линейна зависимост между дозата и AUC_{∞} след еднократни дози от 200-1200 mg рибавирин. Средният видим перорален клирънс на рибавирин след еднократни дози Coregus от 600 mg варира от 22 до 29 литра/час. След приложение на Coregus обемът на разпределение е приблизително 4500 литра. Рибавирин не се свързва с плазмените протеини.

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

Транспортът на рибавирин в неплазменния компартимент е бил най-подробно изучен в еритроцитите и е установено, че се осъществява предимно чрез e_s -тип уравновесяващ



нуклеозиден преносител. Този вид преносител присъства практически във всички видове клетки и това може да обясни големия обем на разпределение на рибавирин. Съотношението на концентрациите на рибавирин в цяла кръв: плазма е приблизително 60:1; излишъкът от рибавирин в цяла кръв съществува като нуклеотиди на рибавирин, секвестирани в еритроцитите.

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

По литературни данни след многократно дозиране рибавирин се натрупва в плазмата в голяма степен, като AUC_{12hr} при многократно дозиране е 6 пъти по-голяма отколкото след прилагане на еднократна доза. След перорално приложение на 600 mg два пъти дневно равновесно състояние е било достигнато за приблизително 4 седмици, като средните равновесни плазмени концентрации са били приблизително 2 200 ng/ml. След преустановяване на приложението времето на полуживот е било приблизително 300 часа, което вероятно отразява бавното елиминиране от неплазмения компартимент.

Ефект на храната: Бионаличността на еднократна перорална доза от 600 mg Copegus се е повишила чрез прилагането ѝ с храна с високо съдържание на мазнини. Показателите за експозицията на рибавирин $AUC_{(0-192h)}$ и C_{max} са се увеличили с 42% и 66% съответно, когато Copegus се е прилагал със закуска с високо съдържание на мазнини в сравнение с приложението на гладно. Клиничното значение на резултатите от проучването при еднократно дозиране е неизвестно. Експозицията на рибавирин след многократно приложение заедно с храна е била сравнима при пациенти, получавали пегинтерферон алфа-2а и Copegus и интерферон алфа-2b и рибавирин. За да се постигнат оптимални плазмени концентрации на рибавирин, препоръчва се рибавирин да се приема с храна.

Бъбречна функция: Фармакокинетиката на рибавирин след приложение на еднократна доза е била променена (повишени AUC_{12hr} и C_{max}) при пациенти с нарушена бъбречна функция в сравнение с контролни лица, чийто креатининов клирънс е бил над 90 ml/минута. Клирънсът на рибавирин е бил значително намален при пациенти със серумен креатинин > 2 mg/dl или креатининов клирънс < 50 ml/мин. Няма достатъчно данни за безопасността и ефективността на рибавирин при такива пациенти, които да подкрепят препоръки за коригиране на дозата. Плазмените концентрации на рибавирин са останали практически непроменени при хемодиализа.

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

Приложение при пациенти в напреднала възраст (над 65-годишна възраст): Не са провеждани специфични фармакокинетични изследвания при лица в напреднала възраст. При едно публикувано популационно изследване на фармакокинетиката



обаче възрастта не е била ключов фактор за кинетиката на рибавирин; определящият фактор е бъбречната функция.

Пациенти под 18-годишна възраст: Фармакокинетичните свойства на рибавирин при пациенти под 18-годишна възраст не са напълно оценени. Сопегус в комбинация с интерферон алфа-2а или пегинтерферон алфа-2а е показан за лечение на хроничен хепатит С само при пациенти на 18 години или по-възрастни.

Популационна фармакокинетика: Извършен е популационен фармакокинетичен анализ с използване на стойностите на плазмените концентрации от пет клинични изпитвания. Въпреки че телесното тегло и расата са били статистически значими ковариати в модел на клирънс, само ефектът на телесното тегло е бил клинично значим. Клирънсът нараства като функция от телесното тегло и е предвидено вариране от 17.7 до 24.8 l/h в граници на теглото от 44 до 155 kg. Креатининовият клирънс (до 34 ml/мин) не е повлиял клирънса на рибавирин.

5.3. Предклинични данни за безопасност

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

При експериментални проучвания върху животни, включително върху кучета и маймуни, основните таргетни клетки за токсичността на рибавирин са били еритроцитите. Анемията възниква малко след началото на приложение, но тя е бързо обратима при преустановяване на третирането. Хипопластична анемия е била наблюдавана само при плъхове при много високи дози от 160 mg/kg дневно в условията на субхронично изследване.

Намален брой на левкоцити и/или лимфоцити е установяван постоянно при третиране с многократни дози в токсикологичните изследвания върху гризачи и кучета и преходно при маймуни, на които е прилаган рибавирин в условията на субхроничен опит. Проучвания с многократно третиране при плъхове е показало тимусна лимфоидна недостатъчност и/или недостатъчност на тимус-зависимите участъци в далака (периартериолните лимфоидни обвивки, бялата пулпа) и мезентериалните лимфни възли. След многократно дозиране на кучета с рибавирин е отбелязана увеличена дилатация/некроза на интестиналните крипти на дуоденума, както и хронично възпаление на тънките черва и ерозия на илеума.

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



Генотоксичните изследвания са показали, че рибавирин наистина оказва известен генотоксичен ефект. Рибавирин е показал активност *in vitro* в Transformation assay. Генотоксична активност е наблюдавана *in vivo* при мишки в микронуклеус тест. Тестът за доминантни летални мутации при плъхове е бил отрицателен, което показва, че ако при плъховете възникват мутации, те не се предават чрез мъжките гамети. Рибавирин е възможен канцероген за човека.

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:

Pregelatinized starch, sodium starch glycolate, microcrystalline cellulose, maize starch, magnesium stearate.

Филмиращо покритие:

Hypromellose, talc, titanium dioxide (E171), yellow iron oxide (E172), red iron oxide (E172), ethylcellulose aqueous dispersion, triacetin.

6.2. Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3. Срок на годност

3 години.

6.4. Специални предпазни мерки при съхранение

Няма специални изисквания.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

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

6.6. Инструкции за употреба / работа с продукта и изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА



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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
П- 6062/27.09.2002

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА / ПОДНОВЯВАНЕ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
27.09.2002

10. ДАТА НА РЕДАКТИРАНЕ НА ТЕКСТА
Септември 2003г.

