

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

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

5039/29.05.09

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

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

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Copregus 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. Copregus не трябва да се прилага като монотерапия.

Комбинацията на Copregus 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 (вж. точка 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 (вж. точка 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 в 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 начин на приложение

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

Начин на приложение

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



Дозировка

Soregus 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 Soregus ще се използва в комбинация с някой от тези продукти.

Дозировка при комбинация с пегинтерферон алфа-2а:

Прилагана доза

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

Продължителност на лечението

Продължителността на комбинираната терапия с пегинтерферон алфа-2а зависи от вирусния генотип. Пациентите, инфектирани с HCV с генотип 1, които имат измерима HCV РНК на 4-та седмица, независимо от вирусното натоварване преди лечението, трябва да се подложат на 48 седмици лечение.

Лечение с продължителност 24 седмици може да се обмисли при пациенти, инфектирани с

- генотип 1 с ниско вирусно натоварване (НВН) ($\leq 800\,000$ IU/ml) в началото или
- генотип 4,

които станат HCV РНК отрицателни на 4-та седмица и останат HCV РНК отрицателни на 24-та седмица.

Лечение с обща продължителност от 24 седмици, обаче, може да бъде свързано с по-висок риск от рецидив в сравнение с лечението с продължителност от 48 седмици (вж. 5.1). При вземане на решение относно продължителността на лечението при тези пациенти трябва да се има предвид поносимостта към комбинирана терапия и такива допълнителни прогностични фактори като степента на фиброза. При пациенти с генотип 1 и високо вирусно натоварване (ВВН) в началото ($>800\,000$ IU/ml), които станат HCV РНК отрицателни на 4-та седмица и останат HCV РНК отрицателни на 24-та седмица, трябва още по-внимателно да се обмисли намаляване на продължителността на лечението, тъй като ограничените налични данни показват, че това може да има значително отрицателно влияние върху продължителния вирусологичен отговор.

Пациенти, инфектирани с HCV генотип 2 или 3, които имат измерими нива на HCV РНК на 4-та седмица, трябва да получат 24-седмична терапия, независимо от вирусното натоварване преди лечението. Може да се обмисли лечение с продължителност само 16 седмици при отделни пациенти, инфектирани с генотип 2 или 3 с НВН ($\leq 800\,000$ IU/ml) на изходно ниво, които са станали HCV отрицателни до седмица 4 от лечението и остават HCV отрицателни до седмица 16. Лечение с обща продължителност 16 седмици може да бъде свързано с по-малък шанс за повлияване и е свързано с по-висок риск от рецидив в сравнение с лечение с продължителност 24 седмици (вж. точка 5.1). Когато се обмисля отклонение от стандартната 24-седмична продължителност на лечение при тези пациенти, трябва да се има предвид поносимостта към комбинираната терапия и наличието на допълнителни клинични или прогностични фактори, като степента на фиброза. Намаляването на продължителността на лечение при пациенти, инфектирани с генотип 2 или 3 с ВВН ($> 800\,000$ IU/ml) на изходно ниво, които са станали HCV отрицателни към седмица 4-та, трябва да става с по-голямо внимание, тъй като това може да окаже значително отрицателно влияние върху продължителния вирусологичен отговор (вж. Таблица 1).



Наличните данни за пациенти, инфектирани с генотип 5 или 6, са ограничени; поради това се препоръчва комбинирано лечение с 1 000/1 200 mg рибавирин в продължение на 48 седмици.

Таблица 1 Препоръки за дозиране на Coregus в комбинация с пегинтерферон алфа-2а при пациенти с HCV

Генотип	Дневна доза Coregus	Продължителност на лечение	Брой таблетки от 200/400 mg
Генотип 1 НВН с БВО*	< 75 kg = 1 000 mg ≥ 75 kg = 1 200 mg	24 седмици или 48 седмици	5 x 200 mg (2 сутрин, 3 вечер) 6 x 200 mg (3 сутрин, 3 вечер)
Генотип 1 ВВН с БВО*	<75 kg = 1 000 mg ≥75 kg = 1 200 mg	48 седмици	5 x 200 mg (2 сутрин, 3 вечер) 6 x 200 mg (3 сутрин, 3 вечер)
Генотип 4 с БВО*	<75 kg = 1 000 mg ≥75 kg = 1 200 mg	24 седмици или 48 седмици	5 x 200 mg (2 сутрин, 3 вечер) 6 x 200 mg (3 сутрин, 3 вечер)
Генотип 1 или 4 без БВО*	<75 kg = 1 000 mg ≥75 kg = 1 200 mg	48 седмици	5 x 200 mg (2 сутрин, 3 вечер) 6 x 200 mg (3 сутрин, 3 вечер)
Генотип 2 или 3 НВН с БВО**	800 mg	16 седмици или 24 седмици	4 x 200 mg (2 сутрин, 2 вечер) или 2 x 400 mg (1 сутрин, 1 вечер)
Генотип 2 или 3 ВВН с БВО**	800 mg	24 седмици	4 x 200 mg (2 сутрин, 2 вечер) или 2 x 400 mg (1 сутрин, 1 вечер)
Генотип 2 или 3 без БВО**	800 mg	24 седмици	4 x 200 mg (2 сутрин, 2 вечер) или 2 x 400 mg (1 сутрин, 1 вечер)

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

**БВО = бърз вирусологичен отговор (HCV РНК отрицателни) към седмица 4-та
НВН= ≤ 800 000 IU/ml; ВВН= > 800 000 IU/ml

Не е известен крайният клиничен ефект от скъсяване на първоначалното лечение на 16 седмици вместо 24 седмици, като се има предвид необходимостта от повторно лечение на пациентите без повлияване и с рецидив.

Едновременно инфектиране с HIV-HCV

Препоръчаната доза на Coregus в комбинация със 180 микрограма 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 липсата на отговор



Доказано е, че ранният вирусологичен отговор на 12-та седмица, определен като намаление на вирусното натоварване с 2 log или неокриваеми нива на HCV РНК, има прогностична стойност за продължителен отговор (вж. Таблица 2).

Таблица 2 Прогностични стойности на вирусологичния отговор на 12-та седмица в препоръчваната схема за дозиране при комбинирана терапия с Coregus и пегинтерферон

Генотип	Отрицателен			Положителен		
	Липса на отговор на 12-та седм.	Липса на продължителен отговор	Прогностични стойности	Отговор на 12-та седм.	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

Препоръчваната доза Coregus в комбинация с интерферон алфа-2а инжекционен разтвор зависи от телесната маса на пациента (вж. 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	1 000 mg	24 или 48 седмици	5 (2 сутрин, 3 вечер)
≥ 75	1 200 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 (вж. **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 пациенти без сърдечно заболяване	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Хемоглобин: пациенти с анамнеза за стабилно сърдечно заболяване	≥ 2 g/dl намаление на хемоглобина по време на някой от 4-седмичния период на лечение (трайно намаление на дозата)	< 12 g/dl въпреки намаляване на дозата за 4 седмици

*Пациенти, при които дозата на Coregus е понижена до 600 mg дневно, получават една таблетка от 200 mg сутрин и две таблетки от 200 mg или една таблетка от 400 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 mg/dl или креатининов клирънс < 50 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 крайно внимателно (или да се продължи, ако бъбречното увреждане се развие по време на терапията), като през целия период на лечение трябва да се извършва интензивно проследяване на концентрациите на хемоглобина и коригирането му при нужда (вж. точка 4.4 и точка 5.2).

Приложение при чернодробно увреждане: Чернодробната функция не повлиява фармакокинетиката на рибавирин (вж. точка 5.2). 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 старческа 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: Лечението с Coregus при деца и юноши (под 18-годишна възраст) не се препоръчва поради недостатъчни данни за безопасността и ефикасността в комбинация с пегинтерферон алфа-2а и интерферон алфа-2а.

4.3 Противопоказания

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

- Свръхчувствителност към рибавирин или към някое от помощните вещества.
- Бременни жени (вж. точка 4.4). Лечението с Coregus не трябва да се започва до получаване на отрицателен тест за бременност непосредствено преди началото на терапията.
- Жени, които кърмят (вж. точка 4.6).
- Анамнеза за тежко предшестващо сърдечно заболяване, включително нестабилно или неконтролирано сърдечно заболяване през предшестващите шест месеца.
- 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 предпазни мерки при употреба

Психични нарушения и нарушения от страна на централната нервна система (ЦНС): При някои пациенти са наблюдавани тежки ефекти от страна на ЦНС, особено депресия, суицидни идеи и опити за самоубийство по време на комбинирано лечение с Coregus и пегинтерферон алфа-2а или интерферон алфа-2а, дори и след преустановяване на терапията, предимно в 6-месечния период на проследяване. Други ефекти от страна на ЦНС, включително агресивно поведение (понякога насочено срещу други хора), объркване и промяна на психичното състояние, са наблюдавани при приложение на алфа-интерферони. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно за признаци или симптоми на психични нарушения. При поява на такива симптоми лекуващият лекар трябва да има предвид потенциалната сериозност на тези нежелани реакции, като трябва да се обмисли необходимостта от подходящо лечение. Ако психичните симптоми персистират или се влошат, или се установят суицидни идеи, се препоръчва преустановяване на лечението с Coregus и с пегинтерферон алфа-2а или интерферон алфа-2а и проследяване на пациента с намеса на психиатър, при необходимост.

Пациенти с наличие или анамнеза за тежки психични състояния: Ако се прецени, че е необходимо лечение с Coregus в комбинация с пегинтерферон алфа-2а или интерферон алфа-2а при пациенти с наличие или анамнеза за тежки психични състояния, то трябва да се започне само след осигуряване на подходяща индивидуална диагностика и лечение на психичното състояние.

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.

Тератогенен риск: вж. 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. За лабораторно мониториране на бременността, моля направете справка в „Лабораторни проби“.

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

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 Coregus 1 000/1 200 mg в комбинация с пегинтерферон алфа-2а и до 19% при пациенти с 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 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 Coregus, може да доведе до влошаване на сърдечната функция или обостряне на симптомите на исхемична болест на сърцето или и двете. Поради това, Coregus трябва да се прилага предпазливо при пациенти с предшестващо сърдечно заболяване. Преди началото на лечението трябва да се изследва сърдечния статус и да се проследява клинично по време на терапията; при влошаване, лечението трябва да се спре (вж. точка 4.2). Пациентите с анамнеза за застойна сърдечна недостатъчност, инфаркт на миокарда и/или предишни или настоящи ритъмни нарушения трябва стриктно да бъдат наблюдавани. Препоръчва се при тези пациенти с предшестващи сърдечни нарушения да се прави електрокардиограма преди и по време на лечението. Сърдечните аритмии (предимно суправентрикуларни) обикновено отговарят на стандартното лечение, но може да се наложи и преустановяване на терапията.

Остра свръхчувствителност: Ако се развие остра реакция на свръхчувствителност (напр. уртикария, ангиоедем, бронхоспазъм, анафилаксия), приложението на Coregus 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 Coregus 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.

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



започване на лечението с Coregus, 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/min. Няма достатъчно данни относно безопасността и ефикасността на Coregus при такива пациенти, които да поддържат препоръки за коригиране на дозата. Лечението с Coregus 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 (вж. точка 4.2 и точка 5.2).

Очни промени: Coregus се използва в комбинирана терапия с алфа интерферони. В редки случаи при комбинирана терапия с алфа интерферони се съобщава за ретинопатия, включително кръвоизливи в ретината, памукообразни дегенеративни петна, оток на папилата, невропатия на зрителния нерв и артериална или венозна обструкция на ретината, които може да доведат до загуба на зрението. Всички пациенти трябва да се подложат на офталмологичен преглед в началото на лечението. Всеки пациент, който се оплаква от намаление или загуба на зрението, трябва да се подложи на незабавен и пълен офталмологичен преглед. При пациенти със съществуващи офталмологични нарушения (напр. диабетна или хипертонична ретинопатия) трябва да се провеждат периодични офталмологични прегледи по време на комбинирана терапия с алфа интерферони. Комбинираната терапия с алфа интерферони трябва да се преустанови при пациенти, при които се развият нови или се влошат офталмологични нарушения.

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 ставудин 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 (ВААРТ), може да бъдат подложени на повишен риск от сериозни нежелани реакции (напр. лактацидоза, периферна невропатия, панкреатит).

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

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.

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



Пациенти, лекувани с Coregus и комбинирана терапия с алфа интерферон (стандартен и пегилиран) и зидовудин, може да са изложени на повишен риск от развитие на анемия.

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 Coregus в комбинация с пегинтерферон алфа-2а или интерферон алфа-2а:

Хемоглобин	≥ 12 g/dl (жени); ≥ 13 g/dl (мъже)
Тромбоцити	≥ 90 000/mm ³
Брой на неутрофили	≥ 1 500/mm ³

При пациенти, инфектирани едновременно с HIV-HCV, има ограничени данни относно ефикасността и безопасността (N=51) при лица с брой на CD4 под 200 клетки/ μ L. Поради това е необходимо внимание при лечение на пациенти с нисък брой CD4.

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

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

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

Нарушения на зъбите и периодонта: При пациенти, получаващи Coregus и комбинирана терапия с пегинтерферон алфа-2а, се съобщава за нарушения на зъбите и периодонта, които могат да доведат до загуба на зъбите. Освен това, сухотата в устата може да има разрушителен ефект върху зъбите и устната лигавица при продължително лечение с комбинацията Coregus и пегинтерферон алфа-2а. Пациентите трябва да мият зъбите си щателно два пъти дневно и да се подлагат редовно на стоматологични прегледи. Освен това, при някои пациенти може да се наблюдава също и повръщане. При възникване на такава реакция, те трябва да бъдат съветвани да изплакват обилно устата си след това.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти 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 на чернодробни микрозомални препарати от плъх не показват метаболизъм на рибавирин, метилиран 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 Р450 ензимите е минимална.

Антиациди: Бионаличността на рибавирин 600 mg се намалява при едновременно приложение с антиациди, съдържащи магнезий, алуминий и метикон; AUC_{0-24} 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): Едновременното приложение на рибавирин и диданозин не се препоръчва. Експозицията на диданозин или на активния му метаболит (дидезоксиаденозин 5'-трифосфат) се увеличава *in vitro*, когато диданозин се прилага едновременно с рибавирин. Има съобщения за летална чернодробна недостатъчност, както и за периферна невропатия, панкреатит и симптоматична хиперлактатемия/ лактацидоза при приложение на рибавирин.

Пациенти, инфектирани едновременно с HIV-HCV

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

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.

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



Пациенти и техните партньорки: Трябва да се вземат изключителни мерки, за да се избегне бременност при партньорките на пациентите, лекувани с Coregus. 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 пациентите и техните партньорки с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани да прилагат едновременно две форми на ефективна контрацепция по време на лечението с Coregus и в продължение на 7 месеца след завършването му. Преди началото на лечението трябва да се направи тест за бременност. Мъжете, чиито партньорки са бременни, трябва да бъдат инструктирани да използват 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

Coregus не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Пегинтерферон алфа-2а или интерферон алфа-2а, обаче, приложени в комбинация с Coregus може да имат ефект. Моля, направете справка в КХП на пегинтерферон алфа-2а или интерферон алфа-2а за допълнителна информация.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

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

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

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

Хроничен хепатит С

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

Едновременно инфектиране с хроничен хепатит С и с човешкия имунодефицитен вирус

При пациенти, инфектирани едновременно с HIV-HCV, профилът на клинични нежелани събития, съобщавани при лечение с пегинтерферон алфа-2а, самостоятелно или в комбинация с рибавирин, е бил подобен на този, наблюдаван при пациенти, инфектирани само с HCV. При $\geq 1\%$ до $\leq 2\%$ от пациентите с HIV-HCV, получаващи Coregus и комбинирана терапия с пегинтерферон алфа-2а, се съобщават и други нежелани ефекти: хиперлактацидемия/лактацидоза, грип, пневмония, емоционална лабилност, апатия, шум в ушите, фаринголарингеална болка, хейлит, придобита липодистрофия и хроматурия. 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



прекръпяване на лечението. Приложението на пегинтерферон алфа-2а няма видимо отрицателно влияние върху контрола на HIV вирусите по време на терапията или при проследяването. Има ограничени данни за безопасност (N=51) при едновременно инфектирани пациенти с брой на CD4+ клетките < 200/μl (вж. КХП на пегинтерферон алфа-2а).

Таблица 5 показва нежеланите ефекти, съобщени при пациентите, получавали лечение с Coregus и пегинтерферон алфа-2а или интерферон алфа-2а.

Таблица 5 Нежелани ефекти, съобщавани при комбинация на Coregus с пегинтерферон алфа-2а при пациенти с HCV					
Система на организма	Много чести ≥1/10	Чести ≥1/100 до < 1/10	Нечести ≥1/1 000 до < 1/100	Редки ≥1/10 000 до < 1/1 000	Много редки <1/10 000
Инфекции и инфестации		Инфекция на горните дихателни пътища, бронхит, кандидоза, симплекс	Инфекция на долните дихателни пътища, инфекция на пикочните пътища, кожна инфекция	Ендокардит, отит на външното ухо	
Неоплазми - доброкачествени и злокачествени			Злокачествена чернодробна неоплазма		
Нарушения на кръвта и лимфната система	Анемия	Тромбоцитопения, лимфаденопатия		Панцитопения	Апластична анемия
Нарушения на имунната система			Саркоидоза, тиронит	Анафилаксия, системен лупус еритематодес, ревматоиден артрит	Идиопатична или тромботична тромбоцитопенична пурпура
Нарушения на ендокринната система		Хипотиреоидизъм, хипертиреоидизъм	Диабет		
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия		Дехидратация		
Психични нарушения	Депресия, безсъние	Промени на настроението, емоционални нарушения, тревожност, агресивност, нервност, понижено либидо	Суицидни идеи, халюцинации, гняв	Самоубийство, психотични нарушения	
Нарушения на нервната система	Главоболие, замаяване, влошена концентрация	Влошаване на паметта, синкоп, слабост, мигрена, хипоестезия, хиперестезия, парестезия, тремор, нарушения на вкуса, кошмари, сънливост	Загуба на слуха, периферна невропатия	Кома, гърчове, лицева парализа	



Система на организма	Много чести $\geq 1/10$	Чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$	Нечести $\geq 1/1000$ до $< 1/100$	Редки $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$	Много редки $< 1/10000$
Нарушения на очите		Размазано зрение, болка в очите, възпаление на очите, ксерофталмия	Кървоизлив в ретината	Невропатия на зрителния нерв, оток на папилата, съдово нарушение на ретината, ретинопатия, язва на роговицата	Загуба на зрението
Нарушения на ухото и лабиринта		Вертиго, болка в ушите			
Сърдечни нарушения		Тахикардия, сърцебиене, периферен оток		Миокарден инфаркт, застойна сърдечна недостатъчност, ангина пекторис, надкамерна тахикардия, аритмия, предсърдно трептене, перикардит	
Съдови нарушения		Зачервяване на кожата	Хипертония	Мозъчен кървоизлив	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Диспнея, кашлица	Диспнея при усилие, епистаксис, назофарингит, конгестия на синусите, назална конгестия, ринит, болки в гърлото	Хрипове	Интерстициален пневмонит с летален изход, белодробен емболизъм	
Стомашно-чревни нарушения	Диария, гадене, коремна болка	Повръщане, диспепсия, дисфагия, разязвявания в устата, кървене от венците, глосит, стоматит, метеоризъм, запек, сухота в устата	Кървене от стомашно-чревния тракт, хейлит, гингивит	Пептична язва, панкреатит	
Хепато-билиарни нарушения			Чернодробна дисфункция	Чернодробна недостатъчност, холангит, мастна чернодробна дегенерация	



Система на организма	Много чести $\geq 1/10$	Чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$	Нечести $\geq 1/1000$ до $< 1/100$	Редки $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$	Много редки $< 1/10000$
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алопеция, дерматит, сърбежи, суха кожа	Обрив, засилено изпотяване, псориазис, уртикария, екзема, кожно нарушение, реакция на фоточувствителност, нощно изпотяване			Токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, ангиоедем, еритема мултиформе
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан и костни нарушения	Миалгия, артралгия	Болка в гърба, артрит, мускулна слабост, болка в костите, болка в шията, мускулно-скелетна болка, мускулни спазми		Миозит	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		Импотентност			
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Пирексия, ригор, болка, астения, умора, реакция на мястото на инжектиране, раздразнителност	Болка в гърдите, грипоподобно заболяване, неразположение, летаргия, горещи вълни, жажда			
Изследвания		Понижение на теллото			
Наранявания и отравяния				Предозиране на веществото	

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 (вж. точка 4.2). 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 доза-ограничаващата токсичност при лечение с рибавирин. Намаление на нивата на хемоглобина до < 10 g/dl е наблюдавано при до 15% от пациентите, лекувани в продължение на 48 седмици с Coregus 1 000/1 200 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 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) $0,749-0,5 \times 10^9/l$) и тежка (АБН $< 0,5 \times 10^9/l$) неутропения е



наблюдавана при 24% (216/887) и 5% (41/887) от пациентите, получавали Coregus 1 000/1 200 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 не често се е налагало преждевременно преустановяване на лечението. Намаление на нивата на АБН под 500 клетки/mm³ 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/mm³ при 10% и 8% от пациентите, получаващи монотерапия с пегинтерферон алфа-2а и комбинирана терапия съответно. Анемия (хемоглобин < 10 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 Coregus 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: Нуклеозиди и нуклеотиди (с изключение на инхибиторите на обратната транскриптаза), АТС код: J05A B04.

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 микрограма 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. Coregus няма значим ефект върху началната вирусна кинетика през първите 4 до 6 седмици при пациенти, лекувани с комбинация от Coregus 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

Сорегус в комбинация с пегинтерферон алфа-2а

Предвидимост на отговора

Моля, направете справка в точка 4.2, Таблица 2.

Резултати от изследванията

Ефикасността и безопасността на комбинацията Сорегус с пегинтерферон алфа-2а са установени в две пилотни проучвания (NV15801 + NV15942), включващи общо 2 405 пациенти. Изследваната популация е включвала пациенти, нелекувани дотогава с интерферон, с хроничен хепатит С, потвърден от измерими нива на серумна HCV РНК, повишени нива на ALT и чернодробна биопсия, отговаряща на хронична хепатит С инфекция. В клинично изпитване NR15961 са включвани само пациенти, инфектирани едновременно с HIV-HCV (вж. Таблица 12). Тези пациенти са имали стабилно HIV заболяване и среден брой CD4 Т-клетки около 500 клетки/ μ l.

При клиничното изпитване NV15801 (1 121 лекувани пациенти) се сравнява ефикасността на 48-седмично лечение с пегинтерферон алфа-2а (180 микрограма веднъж седмично) и Сорегус (1 000/1 200 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 Сорегус е била значимо по-ефикасна от комбинацията интерферон алфа-2b и рибавирин или монотерапията с пегинтерферон алфа-2а.

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

За пациентите с моноинфекция HCV и с едновременна инфекция с HIV-HCV, схемите на лечение, продължителността на терапията и изхода от проучването вж. съответно Таблицы 6, 7, 8 и 12. Вирусологичният отговор е определен като неизмерими HCV РНК при измерване с COBAS AMPLICOR™ HCV Test, версия 2.0 (граница на откриване 100 копия/ml, еквивалентни на 50 IU/ml), а продължителен отговор като една отрицателна проба приблизително 6 месеца след края на лечението.

Таблица 6 Вирусологичен отговор на общата популация (включително пациенти със и без цирроза)	Изпитване NV15942	Изпитване NV15801	
		Сорегус 1 000/1 200 mg и пегинтерферон алфа-2а 180 микрограма (N=436) 48 седмици	Сорегус 1 000/1 200 mg и пегинтерферон алфа-2а 180 микрограма (N=453) 48 седмици
Отговор в края на лечението	68%	69%	52%
Общ продължителен отговор	63%	54%*	45%*



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

Вирусологичните отговори на пациентите с HCV моноинфекция, лекувани с комбинираната терапия Coregus и пегинтерферон алфа-2а, по отношение на генотипа и вирусното натоварване преди лечението и по отношение на генотипа и вирусното натоварване преди лечението и бърз вирусологичен отговор на 4-та седмица, са обобщени съответно в Таблица 7 и Таблица 8. Резултатите от клиничното изпитване NV15942 дават основание да се препоръчат схемите на лечение, основаващи се на генотипа, изходното вирусно натоварване и вирусологичния отговор на 4-та седмица (вж. Таблицы 1, 7 и 8).

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

Таблица 7 Продължителен вирусологичен отговор, основаващ се на генотипа и вирусното натоварване преди лечението, след комбинирана терапия с Coregus и пегинтерферон алфа-2а

	Изпитване NV15942				Изпитване NV15801	
	Coregus 800 mg и PEG-IFN алфа-2а 180 микрограма 24 седмици	Coregus 1 000/1 200 mg и PEG-IFN алфа-2а 180 микрограма 24 седмици	Coregus 800 mg и PEG-IFN алфа-2а 180 микрограма 48 седмици	Coregus 1 000/1 200 mg и PEG-IFN алфа-2а 180 микрограма 48 седмици	Coregus 1 000/1 200 mg и PEG-IFN алфа-2а 180 микрограма 48 седмици	Ribavirin 1 000/1 200 mg и 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)

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



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

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

Възможността да се обмисли скъсяване на продължителността на лечение до 24 седмици при пациенти с генотип 1 и 4 е изследвана въз основа на продължителния бърз вирусологичен отговор, наблюдаван при пациенти с бърз вирусологичен отговор на 4-та седмица в рамките на клинични изпитвания NV15942 и ML17131 (вж. Таблица 8).

Таблица 8 Продължителен вирусологичен отговор въз основа на бързия вирусологичен отговор на 4-та седмица при генотип 1 и 4 след комбинирана терапия с Copegus и пегинтерферон алфа-2а при пациенти с HCV

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

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

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

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



Таблица 9 Рецидив на вирусологичния отговор в края на лечението при популация с бърз вирусологичен отговор

	Изпитване NV15942		Изпитване NV15801
	Coregus 1 000/1 200 mg и пегинтерферон алфа- 2а 180 микрограма 24 седмици	Coregus 1 000/1 200 mg и пегинтерферон алфа- 2а 180 микрограма 48 седмици	Coregus 1 000/1 200 mg и пегинтерферон алфа- 2а 180 микрограма 48 седмици
Генотип 1 БВО	6,7% (2/30)	4,3% (2/47)	0% (0/24)
Ниско вирусно натоварване	3,8% (1/26)	0% (0/25)	0% (0/17)
Високо вирусно натоварване	25% (1/4)	9,1% (2/22)	0% (0/7)
Генотип 4 БВО	(0/5)	(0/5)	0% (0/4)

Възможността за намаляване на продължителността на лечение до 16 седмици при пациенти с генотип 2 или 3 е изпитвана въз основа на продължителния вирусологичен отговор, наблюдаван при пациенти с бърз вирусологичен отговор на седмица 4-та в изпитване NV17317 (вж. Таблица 10).

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

Продължителният вирусен отговор, постигнат с 16 седмици на лечение и с 24 седмици на лечение, е изследван и чрез ретроспективен анализ на подгрупа пациенти, които са били HCV РНК отрицателни на седмица 4-та и са имали НВН на изходно ниво (вж. Таблица 10).

Таблица 10 Продължителен вирусологичен отговор - общ и основаващ се на бърз вирусологичен отговор на 4-та седмица за генотип 2 или 3 след комбинирана терапия с Coregus и пегинтерферон алфа-2а при пациенти с HCV

	Изпитване NV17317		Разлика в лечението 95% CI	p-стойност
	Coregus 800 mg и пегинтерферон алфа-2а 180 микрограма 16 седмици	Coregus 800 mg и пегинтерферон алфа-2а 180 микрограма 24 седмици		
Генотип 2 или 3	65% (443/679)	76% (478/630)	-10,6% [-15,5% ; -0,06%]	P<0,0001
Генотип 2 или 3 БВО	82% (378/461)	90% (370/410)	-8,2% [-12,8% ; -3,7%]	P=0,0006
Ниско вирусно натоварване	89% (147/166)	94% (141/150)	-5,4% [-12% ; 0,9%]	P=0,11
Високо вирусно натоварване	78% (231/295)	88% (229/260)	-9,7% [-15,9% ; -3,6%]	P=0,002

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

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

Данните показват, че намаляването на лечението на 16 седмици е свързано с по-висок риск от рецидив (вж. Таблица 11).

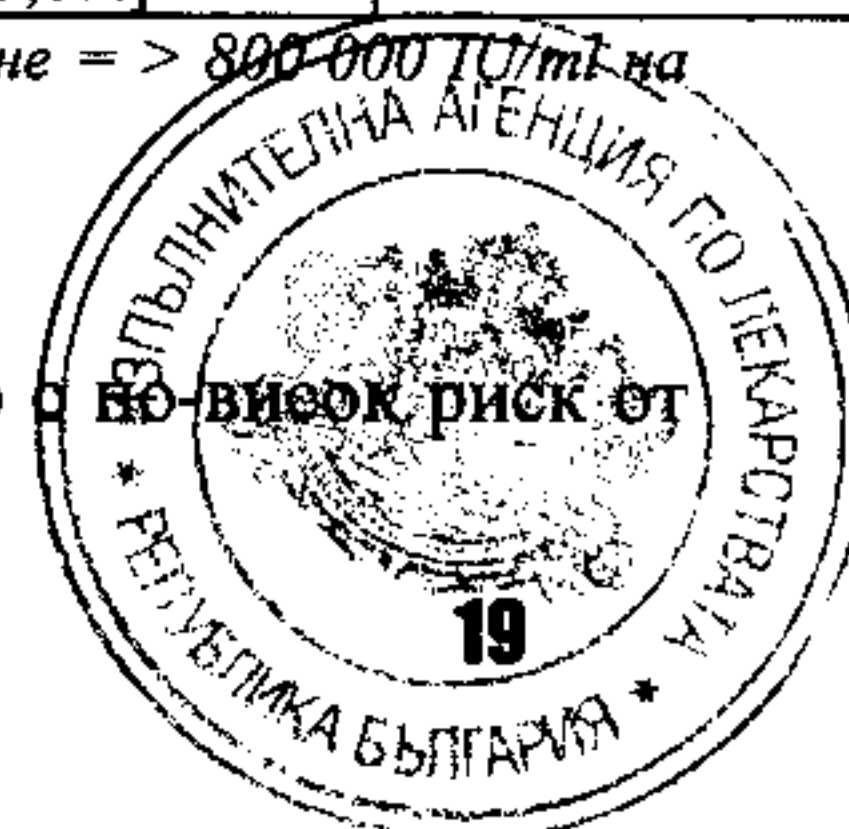


Таблица 11 Рецидив на вирусологичния отговор след края на лечение при пациенти с генотип 2 или 3 с бърз вирусологичен отговор

	Изпитване NV17317			p- стойност
	Coregus 800 mg и пегинтерферон алфа-2а 180 микрограма 16 седмици	Coregus 800 mg и пегинтерферон алфа-2а 180 микрограма 24 седмици	Разлика в лечението 95% CI	
Генотип 2 или 3 БВО	15% (67/439)	6% (23/386)	9,3% [5,2% ; 13,6%]	P<0,0001
Ниско вирусно натоварване	6% (10/155)	1% (2/141)	5% [0,6% ; 10,3%]	P=0,04
Високо вирусно натоварване	20% (57/284)	9% (21/245)	11,5% [5,6% ; 17,4%]	P=0,0002

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 микрограма 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, инфектирани едновременно с HIV-HCV

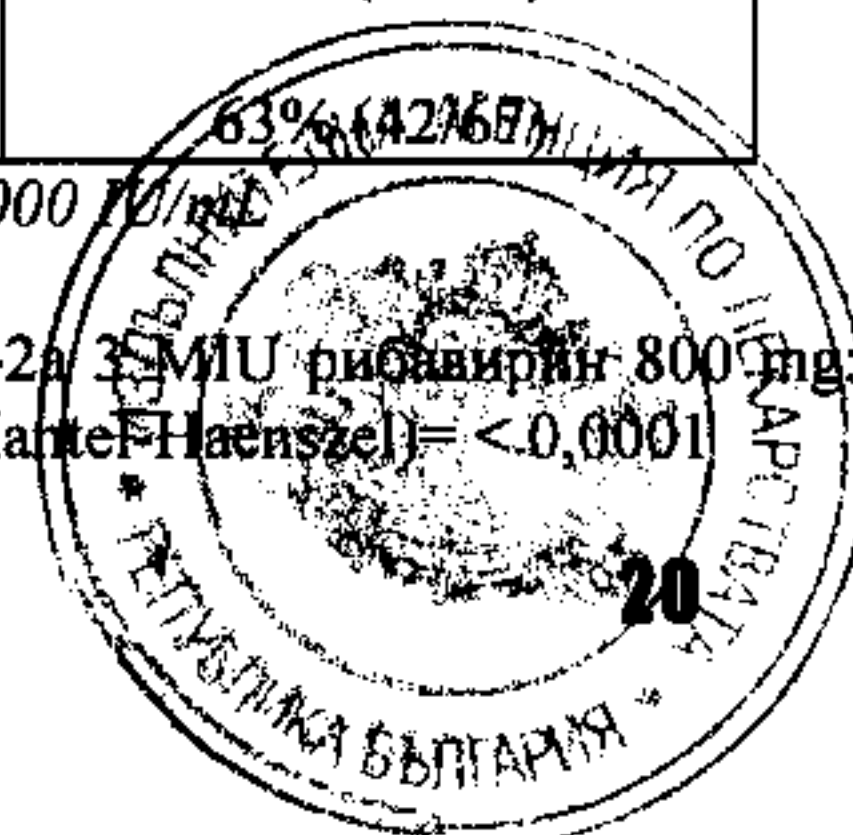
Вирусологичните отговори на пациенти, лекувани с комбинирана терапия с Coregus и пегинтерферон алфа-2а, по отношение на генотипа и вирусното натоварване преди лечението при пациенти, едновременно инфектирани с HIV-HCV, са обобщени в Таблица 12 по-долу.

Таблица 12 Продължителен вирусологичен отговор, основаващ се на генотипа и вирусното натоварване преди лечението, след комбинирана терапия с Coregus и пегинтерферон алфа-2а при пациенти, инфектирани едновременно с HIV-HCV

Изпитване NR15961			
	Интерферон алфа-2а 3 MIU и Coregus 800 mg 48 седмици	Пегинтерферон алфа-2а 180 микрограма и Плацебо 48 седмици	Пегинтерферон алфа-2а 180 микрограма и 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)

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

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



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

* интерферон алфа-2а 3 MIU Coregus 800 mg спрямо пегинтерферон алфа-2а 180 микрограма: Odds ratio (95% CI) = 0,53 (0,33 до 0,85), p-стойност (стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel) = < 0,0084.

Рибавирин в комбинация с интерферон алфа-2а

Терапевтичната ефикасност на интерферон алфа-2а самостоятелно и в комбинация с рибавирин за перорално приложение е била сравнявана по време на клиничните изпитвания върху „наивни“ (нетретирани преди това пациенти) и пациенти с рецидив, които са имали вирусологично, биохимично и хистологично доказан хроничен хепатит С. Шест месеца след края на лечението са 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% спрямо 0% и с генотип не-1 58% спрямо 8%. Освен това хистологичното подобрене също е било в полза на комбинираната терапия. Съобщава се и за поддържащи благоприятни резултати (монотерапия спрямо комбинация; 6% спрямо 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 (медианно 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 *приблизително* линейна зависимост между дозата и $AUC_{0-\infty}$ след еднократни дози от 200-1 200 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 4 500 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 във 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 amidна 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 елиминирание от неплазмения компартимент.

Ефект на храната: Бионаличността на еднократна перорална доза от 600 mg Coregus 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 Coregus 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 Coregus 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_{if} и C_{max}) при пациенти с нарушена бъбречна функция в сравнение с контролни лица, чийто креатининов клирънс е бил над 90 ml/min. Клирънсът на рибавирин е бил значително намален при пациенти със серумен креатинин > 2 mg/dl или креатининов клирънс < 50 ml/min. Няма достатъчно данни за безопасността и ефикасността 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 (А, В или С според Класификацията на Child-Pugh) е подобна на тази при нормалните контроли.

Приложение при пациенти в старческа възраст (над 65-годишна възраст): Не са провеждани специфични фармакокинетични изследвания при лица в старческа възраст. При едно публикувано популационно 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. Coregus 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-големи.

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/min.) 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:

Прежелатинизирано царевично нишесте
Натриев нишестен глюколат (тип А)
Микрокристална целулоза (Е 460)
Царевично нишесте
Магнезиев стеарат (Е 572)

Филмиращо покритие:

Хипромелоза
Талк
Титанов диоксид (Е171)
Жълт железен оксид (Е172)
Червен железен оксид (Е172)
Етилцелулоза водно диспергирана
Триацетин



6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Данни за опаковката

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

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Април 2009 г.

