

KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

COPEGUS 200 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir film kaplı tablet 200 mg ribavirin içermektedir.

Yardımcı madde(ler): Yardımcı maddeler için, bkz. bölüm 6.1.

İnterferon alfa-2a veya peginterferon alfa-2a ile kombine kullanılır.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Açık pembe, oval şeklinde, bir yüzünde "RIB 200" diğer yüzünde de "ROCHE" basılı film kaplı tabletlerdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

COPEGUS peginterferon alfa-2a veya interferon alfa-2a ile kombine olarak serum HCV RNA'sı pozitif olan erişkin hastalarda, kompanse sirozu olan hastalar da dahil olmak üzere daha önce tedavi edilmemiş kronik hepatit C tedavisinde endikedir. Ayrıca COPEGUS peginterferon alfa-2a ile kombinasyon halinde, tek başına veya ribavirin ile kombinasyon halinde interferon alfa (polietilen glikollü veya polietilen glikolsüz) ile önceki tedavisi başarısız olmuş hastalarda endikedir.

Daha fazla bilgi için peginterferon alfa-2a veya interferon alfa-2a ürünlerinin ürün bilgilerine bakınız.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji uygulama sıklığı ve süresi:

COPEGUS peginterferon alfa-2a veya interferon alfa-2a ile kombine olarak kullanılır. Tedavi dozu ve süresi kullanılan interferon ürününe bağlıdır.

COPEGUS bu ürünlerden biri ile kombine kullanıldığında dozaj ve tedavi süresi ile ilgili daha fazla bilgi için peginterferon alfa-2a veya interferon alfa-2a ürünlerinin ürün bilgilerine bakınız.

Pegasys (peginterferon alfa-2a) ile kombinasyonu

Pegasys ile kombine halde kullanılan COPEGUS'un günlük dozu ve süresi hastanın viral genotipine ve vücut ağırlığına (bkz. Tablo 1) bağlı olarak bireyselleştirilmelidir. COPEGUS'un günlük dozu oral yolla ikiye bölünmüş dozlarda (sabah ve akşam) yemeklerle birlikte uygulanır.

Kronik Hepatit C

Kronik hepatit C için ribavirin ile kombinasyon tedavisi süresi virüs genotipine bağlıdır. Tedavi öncesi viral yükten bağımsız olarak 4. haftada saptanabilen HCV RNA'sı olan HCV genotip 1 ile enfekte olan hastalar 48 haftalık tedavi almalıdır. Başlangıçta düşük viral yüklü (DVY) (≤ 800.000 IU/mL) genotip 1 veya 4. haftada HCV RNA negatif olan ve 24. haftada HCV RNA'sı negatif kalan genotip 4 ile enfekte olan hastalarda 24 haftalık tedavi düşünülmelidir. Ancak, 48 haftalık süreye oranla toplam 24 haftalık tedavi süresi daha yüksek nüks riskiyle ilişkilendirilebilir. Bu hastalarda, tedavi süresine karar verirken kombinasyon tedavisine tolerans gösterebilme ve fibroz derecesi gibi ilave prognostik faktörler dikkate alınmalıdır. 4. haftada HCV RNA'sı negatif olan ve 24. haftada HCV RNA negatif kalan başlangıçta yüksek viral yüklü (YVY) (>800.000 IU/mL) ve genotip 1 ile enfekte hastalarda tedavi süresinin kısaltılması ile ilgili sınırlı veriler mevcut olduğu için, bu da kalıcı viral yanıt önemli ölçüde negatif olarak etkileyebileceğinden daha da büyük bir dikkatle düşünülmelidir (bkz. Tablo 1 ve bölüm 5.1).

4. haftada saptanabilir HCV RNA'sı olan HCV genotip 2 veya 3 ile enfekte olmuş hastalar, tedavi öncesi viral yüküne bakılmaksızın 24 haftalık tedaviye alınmalıdırlar. Tedavinin 4. haftasında HCV negatif olan, başlangıçta DVY'si olan ve genotip 2 veya 3 ile enfekte, seçilmiş hastalarda 16 haftalık tedavi süresi düşünülebilir. Toplamda 16 haftalık bir tedavi, 24 haftalık tedavi süresine göre daha fazla nüks riski ile ilişkilidir (bkz. bölüm 5.1). Bu hastalarda, standart tedavi süresinin dışına çıkılması düşünüldüğünde; kombine tedaviye karşı tolerabilite ve fibroz düzeyi gibi ilave klinik ya da prognostik etmenlerin varlığı, göz önünde bulundurulmalıdır. 4. haftada HCV'si negatifleşen, başlangıçta YVY'si olan ve genotip 2 ya da 3 ile enfekte hastalarda tedavi süresinin kısaltılması daha fazla dikkatle ele alınmalıdır, çünkü bu kalıcı virolojik yanıt belirgin şekilde olumsuz etkileyebilir (bkz. bölüm 5.1).

Genotip 5 veya 6 ile enfekte olan hastalar için mevcut veriler sınırlıdır; bu nedenle 48 hafta süreyle 1000/1200 mg ribavirinle kombinasyon tedavisi önerilmektedir.

Tablo 1 HCV Hastaları için Peginterferon alfa-2a Kombinasyonunda COPEGUS Doz Tavsiyeleri

Genotip	COPEGUS Günlük Dozu	Tedavi Süresi	200 mg tablet sayısı
HVY'lı* Genotip 1 DVY	<75 kg = 1000 mg ≥75 kg = 1200 mg	24 hafta veya 48 hafta	5 (2 sabah: 3 akşam) 6 (3 sabah: 3 akşam)
HVY'lı* Genotip 1 YVY	<75 kg = 1000 mg ≥75 kg = 1200 mg	48 hafta	5 (2 sabah: 3 akşam) 6 (3 sabah: 3 akşam)
HVY'lı* Genotip 4	<75 kg = 1000 mg ≥75 kg = 1200 mg	24 hafta veya 48 hafta	5 (2 sabah: 3 akşam) 6 (3 sabah: 3 akşam)
HVY'sız* Genotip 1 veya 4	<75 kg = 1000 mg ≥75 kg = 1200 mg	48 hafta	5 (2 sabah: 3 akşam) 6 (3 sabah: 3 akşam)
HVY'lı** Genotip 2 veya 3 DVY	800 mg (kilodan bağımsız)	16 hafta veya 24 hafta	4 (2 sabah: 2 akşam)
HVY'lı** Genotip 2 veya 3 YVY	800 mg (kilodan bağımsız)	24 hafta	4 (2 sabah: 2 akşam)
HVY'sız** Genotip 2 veya 3	800 mg (kilodan bağımsız)	24 hafta	4 (2 sabah: 2 akşam)

*HVY = 4. haftada hızlı viral yanıt (HCV RNA saptanamaz) ve 24. haftada HCV RNA saptanamaz;

**HVY = 4. haftada hızlı viral yanıt (HCV RNA negatif)

DVY = ≤ 800.000 IU/mL; YVY = > 800.000 IU/mL

Önceki Kronik Hepatit C tedavisinin başarısızlığı

Önerilen COPEGUS dozu, genotipten bağımsız olarak, 180 mikrogram peginterferon alfa-2a ile kombinasyon halinde, <75 kg ve ≥75 kg olan hastalar için sırasıyla 1000 mg ve 1200 mg'dır. COPEGUS yiyecek ile beraber uygulanmalıdır. Tavsiye edilen tedavi süresi genotip 1 veya 4 hastalar için 72 hafta ve genotip 2 veya 3 hastalar için 48 haftadır.

HIV-HCV Ko-enfeksiyonu

Önerilen COPEGUS dozu, genotipten bağımsız olarak, 48 hafta boyunca 180 mikrogram peginterferon alfa-2a ile kombine olarak günlük 800 mg ribavirindir. Günlük 800 mg'ın üzerindeki ribavirin dozları ile kombinasyon tedavisinin veya 48 haftadan az süreli bir tedavinin etkinlik ve güvenliliği araştırılmamıştır.

Naif hastalarda tedaviye yanıtın ve yanıtızlığın önceden tahmin edilmesi

Viral yükte 2 log azalma veya HCV RNA seviyelerinin saptanamaması olarak tanımlanan 12. haftaya kadarki erken viral yanıtın, kalıcı yanıt için işaret olabileceği gösterilmiştir (bkz. Tablo 2).

Tablo 2 HCV Hastalarında COPEGUS ve Pegasys Kombinasyon Tedavisi Sırasında Tavsiye Edilen Doz Rejimiyle 12. Haftadaki Viral Yanıtın Prediktif Değeri

Genotip	Negatif			Pozitif		
	12. haftaya kadar yanıt yok	Kalıcı yanıt yok	Prediktif Değer	12. haftaya kadar yanıt	Kalıcı yanıt	Prediktif Değer
Genotip 1 (N = 569)	102	97	%95 (97/102)	467	271	%58 (271/467)
Genotip 2 ve 3 (N=96)	3	3	%100 (3/3)	93	81	%87 (81/93)

Peginterferon alfa-2a monoterapisi veya COPEGUS (sırasıyla %100 (130/130) veya %98 (83/85)) ile kombinasyon tedavisi gören HIV-HCV ko-enfekte hastalarda benzer negatif prediktif değer gözlenmiştir. %45'lik (50/110) ve %70'lik (59/84) pozitif prediktif değerler, kombinasyon tedavisi gören genotip 1 ve genotip 2/3 HIV-HCV ko-enfekte hastalarda gözlenmiştir.

Önceki tedaviye yanıt vermemiş hastalarda yanıtın veya yanıtızlığın tahmin edilmesi

72 hafta tedavi edilmiş yanıtız hastalarda, tedavi sırasındaki en iyi belirleyici 12. haftadaki viral supresyondur (HCV RNA saptanamaması, HCV RNA<50 IU/mL olarak tanımlanabilir). 12. haftada viral supresyonun negatif tahmin değeri %96 (324/339) ve pozitif tahmin değeri %57 (57/100)'dir.

İnterferon alfa-2a ile kombinasyonu

Uygulanacak doz

İnterferon alfa-2a kullanıma hazır şırınga ile kombine olarak kullanılan COPEGUS önerilen dozu hastanın vücut ağırlığına bağlıdır (bkz. Tablo 3).

Tedavi süresi

Hastalar interferon alfa-2a kombinasyon tedavisi ile en az 6 ay boyunca tedavi edilmelidirler. HCV genotip 1 ile enfekte olan hastalar 48 haftalık kombinasyon tedavisi görmelidirler. Diğer HCV genotipleri ile enfekte olan hastalarda, tedaviyi 48 haftaya uzatma kararı prognostik faktörlere bağlıdır (başlangıçtaki viral yük, erkek cinsiyet, yaş > 40 ve köprüleşme fibrozu varlığı).

Tablo 3 HCV Hastaları İçin COPEGUS İnterferon alfa-2a Kombinasyonu Doz Tavsiyeleri

Hasta ağırlığı (kg)	Günlük COPEGUS dozu	Tedavi süresi	200 mg'lık tablet sayısı
<75	1000 mg	24 veya 48 hafta	5 (2 sabah, 3 akşam)
≥75	1200 mg	24 veya 48 hafta	6 (3 sabah, 3 akşam)

Özel Doz Talimatları

Advers reaksiyonlarda doz ayarlamaları

Doz ayarlaması veya bu ürünlerden herhangi birinin bırakılması hakkında daha fazla bilgi için peginterferon alfa-2a veya interferon alfa-2a ürünlerinin ürün bilgilerine bakınız.

COPEGUS ve peginterferon alfa-2a veya interferon alfa-2a ile tedavi sırasında ciddi advers reaksiyonlar veya laboratuvar anormallikleri gelişirse, advers reaksiyonlar kayboluncaya kadar her bir ürünün dozunu azaltınız. Eğer COPEGUS doz ayarlaması sonrasında intolerans devam ediyorsa, ilacın kesilmesi gerekli olabilir.

Tedaviye bağlı ortaya çıkan anemiyi kontrol altına alabilmek için aşağıdaki rehber klinik çalışmalar sırasında geliştirilmiştir (bkz. Tablo 4).

Tablo 4 Tedaviye bağlı ortaya çıkan anemiyi kontrol altına alabilmek için COPEGUS Doz Ayarlama Rehberi

Laboratuvar Değerleri	COPEGUS dozunu 600 mg/gün**'e düşürün, eğer:	COPEGUS'a devam etmeyin, eğer**:
Hemoglobin: Kardiyak hastalığı olmayan hastalar	<10 g/dL	<8.5 g/dL
Hemoglobin: Stabil kardiyak hastalık öyküsü olanlar	Tedavi sırasında herhangi bir 4 haftalık dönemde hemoglobinde ≥2 g/dL düşüş olması (kalıcı doz azaltımı)	Doz azaltımından 4 hafta sonra <12 g/dL

* COPEGUS dozu 600 mg/gün'e düşürülen hastalar sabah bir 200 mg tablet akşam iki 200 mg tablet alacaklardır.

** Eğer doz azaltılmasına sebep olan neden ortadan kalkarsa, COPEGUS'a 600 mg/gün'den tekrar başlanabilir ve daha sonra tedavi eden doktorun verdiği karar ile günlük doz 800 mg'a çıkartılabilir. Ancak daha yüksek dozlara dönüş önerilmez.

Uygulama şekli:

Ağızdan alınır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek yetmezliği:**

Kronik hemodiyaliz alan hastalarda doz ayarlaması

Kronik hemodiyaliz alan böbrek yetmezliği hastalarında COPEGUS'un günlük 200 mg'lık dozu güvenle kullanılabilir. (bkz. bölüm 4.4 ve 5.2)

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda klerenste görülen azalmaya bağlı olarak ribavirin farmakokinetiği değişir (bkz. bölüm 5.2). Bu nedenle, COPEGUS'a başlamadan önce tüm hastalarda böbrek fonksiyonlarının tercihen kreatinin klerensi hesaplanarak değerlendirilmesi önerilir.

Kronik hemodiyaliz almayan orta seviyede veya ciddi böbrek yetmezliği olan hastalar, (Kreatinin klerensi ≤ 50 mL/dakika) sırasıyla günlük 600 mg ve 400 mg COPEGUS dozunu tolere edememiştir, normal böbrek fonksiyonu (Kreatinin klerensi >80 mL/dakika) olan ve standart COPEGUS dozu alan hastalar ile karşılaştırıldığında, plazmada daha yüksek ribavirin maruz kalımı sergilemiştir (bkz. bölüm 5.2).

Çoğu hastanın hematopoietik büyüme faktörü aldığı, kronik hemodiyaliz alan son evre böbrek hastalığı (SEBH) olan hastalar ile yapılan bir çalışmada COPEGUS günlük 200 mg'lık dozu güvenle kullanılmıştır. Bu çalışmada günlük 200 mg COPEGUS alan SEBH olan hastalar, günlük standart 1000/1200 mg COPEGUS dozu alan normal böbrek fonksiyonu olan hastalar ile karşılaştırıldığında, plazmada %20 daha düşük ribavirin maruz kalımı sergilemiştir (bkz. bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Ribavirin ve karaciğer fonksiyonu arasında farmakokinetik etkileşim görülmez. Bu nedenle, karaciğer bozukluğu olan hastalarda COPEGUS doz ayarlaması gerekmez. Dekompanse karaciğer hastalığı olan hastalarda peginterferon alfa-2a veya interferon alfa-2a kullanımı kontrendikedir.

Pediyatrik popülasyon:

Ribavirinin peginterferon alfa-2a ve interferon alfa-2a ile kombinasyonunun bu hastalardaki güvenliliği ve etkisi değerlendirilmemiştir. COPEGUS ile tedavi, çocuklarda ve 18 yaşın altındaki adolesanlarda önerilmemektedir.

Daha fazla bilgi için peginterferon alfa-2a veya interferon alfa-2a ürünlerinin ürün bilgilerine bakınız.

Geriatrik popülasyon:

Ribavirin farmakokinetiğinde yaşla ilgili herhangi bir anlamlı etki gözlenmemiştir. Ancak, genç hastalarda olduğu gibi, COPEGUS uygulamasından önce böbrek fonksiyonu değerlendirilmelidir.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Ribavirin ya da ilacın içerdiği yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.
- COPEGUS hamile kadınlar veya eşleri hamile erkekler tarafından kullanılmalıdır.
- Hemoglobinopatisi (örn. talasemi, orak hücre anemisi) olan hastalarda kontrendikedir.
- Peginterferon alfa-2a ve COPEGUS kombinasyon tedavisi karaciğer dekompanseasyonu olan hastalarda kontrendikedir.
- Sirozlu ve Child-Pugh skoru ≥ 6 olan HIV-HCV hastalarında peginterferon alfa-2a tedavisine başlanması kontrendikedir (Child Pugh değerlendirmesi için peginterferon alfa-2a ürün bilgilerine bakınız).

Daha fazla bilgi için peginterferon alfa-2a veya interferon alfa-2a ürünlerinin ürün bilgilerine bakınız.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Klinik çalışmalardan elde edilen verilere göre ribavirinin tek başına kullanımı etkili değildir ve COPEGUS tek başına kullanılmalıdır.

Kombinasyon tedavisinde kullanılan COPEGUS deneyimli doktorların kontrolünde kullanılmalıdır ve ilaç dozunun azaltılmasını, ilaç kullanımının geçici olarak kesilmesini veya tedavinin tamamen bırakılmasını gerektiren ciddi yan etkilere neden olabilir.

Teratojenik risk:

COPEGUS tedavisine başlamadan önce doktorlar hastalara ribavirinin teratojenik riski; etkin ve devamlı korunmanın gerekliliği, korunma yöntemlerinin başarısız olma olasılığı ve bunun sonucunda tedavi sırasında oluşabilecek gebeliklerin muhtemel sonuçları hakkında kapsamlı bilgi vermelidirler (bkz. bölüm 4.6).

Akut aşırı duyarlılık:

Eğer akut bir aşırı duyarlılık reaksiyonu (örn. ürtiker, anjiyoödem, bronkokonstriksiyon, anafilaksi) gelişirse, COPEGUS hemen kesilmelidir ve uygun medikal tedaviye başlanmalıdır. Geçici döküntüler tedavinin kesilmesini gerektirmez.

Hemoliz ve kardiyovasküler sistem:

Eğer hemoglobin kan konsantrasyonlarında herhangi bir kötüleşme meydana gelirse, COPEGUS tedavisine ara verilmeli veya bırakılmalıdır (bkz. bölüm 4.4). Ribavirinin doğrudan kardiyovasküler etkilerinin olmamasına karşın, COPEGUS'a bağlı anemi, kardiyak fonksiyonda bozulmaya ya da koroner hastalık semptomlarında alevlenmeye ya da her ikisine neden olabilir. Bu nedenle COPEGUS, önceden önemli veya stabil olmayan hastalığı olan kalp hastalarına dikkatle uygulanmalıdır. Kardiyak durum, tedavi öncesi değerlendirilmelidir ve tedavi sırasında klinik olarak izlenmelidir. Herhangi bir bozulma görülürse tedavi durdurulmalıdır (bkz. bölüm 4.2). Kardiyak bozuklukları olan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sırasında elektrokardiyografilerinin çekilmesi önerilir.

Önceki tedavinin başarısız olduğu kronik hepatit C hastalarında, COPEGUS ve peginterferon alfa-2a kombinasyon tedavisinin kullanılması, önceki tedavilerini hematolojik advers olaylar nedeniyle sona erdirmiş hastalarda yeteri kadar çalışılmamıştır. Tedaviyi planlayan doktorlar, bu hastalarda, yeniden tedavinin risk ve yararlarını dikkatle ölçmelidir.

Literatürde, ribavirin ve azatiyoprinin eşzamanlı kullanımının ardından 3 ila 7 hafta içinde pansitopeni (kırmızı kan hücreleri, nötrofiller ve trombositlerde belirgin düşüş) ve kemik iliği baskılanması bildirilmiştir. Miyelotoksisite, HCV antiviral tedavisi ve azatiyoprinin eşzamanlı kullanımının bırakılmasına bağlı olarak 4-6 hafta içinde geri dönüşlü olmuştur ve iki tedaviden birine yeniden başlamasına bağlı olarak tekrarlanmamıştır (bkz. bölüm 4.5).

Organ nakli alıcıları: Karaciğer ve diğer nakil hastalarında, Pegasys ve COPEGUS tedavisinin güvenliliği ve etkinliği kanıtlanmamıştır. Diğer alfa interferonlarda da olduğu gibi, tek başına veya COPEGUS ile kombinasyon halinde peginterferon alfa-2a kullanımında karaciğer ve böbrek graft reddi rapor edilmiştir.

Karaciğer fonksiyonu:

COPEGUS'un peginterferon alfa-2a veya interferon alfa-2a ile kombinasyon tedavisi sırasında karaciğer dekompanasyonu belirtisi gösteren hastalarda tedavi sonlandırılmalıdır.

Böbrek yetmezliği:

Orta seviyede veya ciddi böbrek yetmezliği (Kreatinin klerensi <50 mL/dakika) olan ve hemodiyaliz alan hastalarda COPEGUS tedavisi, gerekli görülmediği sürece, başlatılmamalıdır. COPEGUS çok dikkatli kullanılmalıdır. Günlük standart 1000/1200 mg COPEGUS dozu alan normal böbrek fonksiyonu olan hastalar ile karşılaştırıldığında, günlük 600 mg COPEGUS alan orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda ve günlük 400 mg kadar az COPEGUS kullanan ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda plazmada ribavirin maruz kalımı daha yüksektir.

Pegasys ile kombine halde COPEGUS standart tedavisi sırasında böbrek yetmezliği gelişen (ve hemodiyaliz almayan) hastalarda, COPEGUS tedavisine devam edilmemelidir.

Kronik hemodiyaliz alan son evre böbrek hastalığı (SEBH) olan hastalarda COPEGUS tedavisi başlatılabilir. Çoğunun hematopoietik büyüme faktörü aldığı bu hastalarda, günlük 200 mg COPEGUS dozu güvenle uygulanabilir. Günlük 200 mg COPEGUS alan SEBH olan hastalar, günlük standart 1000/1200 mg COPEGUS dozu alan normal böbrek fonksiyonu olan hastalar ile karşılaştırıldığında, plazmada %20 daha düşük ribavirin maruz kalımı sergilemiştir (bkz. bölüm 4.2 ve 5.2).

Bütün hastalarda COPEGUS tedavisine başlamadan önce, tercihen hastanın kreatinin klerensini değerlendirerek, böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi tavsiye edilir. COPEGUS kullanan kronik hemodiyaliz hastaları dikkatle takip edilmelidir.

Laboratuvar testleri:

Tüm hastalara tedaviye başlanmadan önce standart hematolojik testler ve kan kimyası (tam kan sayımı [TKS] ve diferansiyel sayım, trombosit sayımı, elektrolitler, serum kreatinini, karaciğer fonksiyon testleri, ürik asit) testleri yapılmalıdır. COPEGUS tedavisine başlandıktan sonra, laboratuvar değerlendirmeleri tedavinin 2. ve 4. haftasında ve sonrasında klinik gereksinime göre periyodik olarak yapılmalıdır. COPEGUS'un peginterferon alfa-2a veya interferon alfa-2a ile kombinasyon tedavisine başlamadan önce rehber olarak göz önünde bulundurulacak kabul edilebilir başlangıç değerleri:

- Hemoglobin ≥ 12 g/dL (kadın), ≥ 13 g/dL (erkek)
- Trombosit $\geq 90.000/mm^3$
- Nötrofil sayımı $\geq 1500/mm^3$
- HIV-HCV ko-enfekte hastaları için: $CD4+ \geq 200/\mu L$ veya $CD4+ \geq 100/\mu L - <200/\mu L$ ve Amplicor HIV-1 Monitör Testi, v1.5, kullanılarak HIV-1 RNA < 5000 kopya/mL

Doğurgan çağıdaki kadınlar için:

Kadın hastalar tedavi süresince ve tedaviden 6 ay sonrasına kadar rutin aylık gebelik testi yaptırmalıdır. Erkek hastaların eşleri tedavi süresince ve tedavi bitiminden 6 ay sonrasına kadar, rutin aylık gebelik testi yaptırmalıdır.

Daha fazla bilgi için peginterferon alfa-2a veya interferon alfa-2a ürünlerinin ürün bilgilerine bakınız.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Etkileşim çalışmaları ribavirinin peginterferon alfa-2a, interferon alfa-2b ve antiasit kombinasyonları ile yapılmıştır. Ribavirin konsantrasyonları monoterapi olarak veya peginterferon alfa-2a veya interferon alfa-2b ile kombine olarak verildiğinde benzer olmuştur.

Potansiyel bir etkileşim COPEGUS'un uzun yarılanma ömrüne bağlı olarak tedavi kesildikten 2 ay sonrasına (ribavirinin 5 yarı-ömrüne eşit) kadar görülebilir.

Hem insan hem de fare karaciğer mikrozom preparatlarını kullanan in vitro çalışmaların sonuçları ribavirin metabolizmasına sitokrom P450 enzimlerinin aracılık etmediğini gösterir. Ribavirin sitokrom P450 enzimlerini inhibe etmez. Toksikite çalışmalarında ribavirinin karaciğer enzimlerini indüklediğine dair kanıtlar yoktur. Bu nedenle, P450 enzimine bağlı etkileşim potansiyeli minimaldir.

Antiasit:

Ribavirin 600 mg'ın biyoyararlanımı magnezyum, alüminyum ve metikon içeren bir antiasitin birlikte uygulanmasıyla azalmıştır; EAA_{if} %14 azalmıştır. Bu çalışmadaki azalmış biyoyararlanımın ribavirinin gecikmiş geçişine ya da değişmiş pH'a bağlı olması olasıdır. Bu etkileşimin klinikle ilişkili olduğu düşünülmemelidir.

Nükleozid analogları:

Ribavirinin in vitro olarak zidovudin ve stavudin fosforilasyonlarını inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu bulguların klinik önemi bilinmemektedir. Ancak, bu in vitro bulgular COPEGUS'un zidovudin ya da stavudin ile birlikte kullanımının HIV plazma viremisinde artışa yol açabileceği olasılığını düşündürmektedir. Bu nedenle, bu iki ilaçtan birini COPEGUS ile birlikte kullanmakta olan hastalarda plazma HIV RNA düzeylerinin yakından izlenmesi önerilir. HIV RNA düzeyleri artarsa, COPEGUS'un revers transkriptaz inhibitörleri ile birlikte kullanılması gözden geçirilmelidir.

Bazı nükleozid revers transkriptaz inhibitörlerinin (lamivudin, zidovudin veya stavudin) hücre içi fosforilasyonunda ribavirinin etkilerini incelemek için yapılan bir 12 haftalık farmakokinetik alt çalışmada, 47 HIV-HCV ko-enfekte hastada ilaç etkileşiminin gözlemlendiğine dair herhangi bir bulgu elde edilememiştir. Ribavirinin plazma maruziyeti, beraberindeki nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri (NRTIs) tarafından etkilenmemiştir.

Didanozin (ddl):

Ribavirin aktif trifosfat anabolitinin (ddATP) oluşumunu artırarak didanozinin antiretroviral etkisini potansiyalize eder. Bu gözlem aynı zamanda ribavirin ve ddl'nin birlikte kullanımının ddl ile ilgili yan etki riskini (periferik nöropati, pankreatit ve laktik asidozlu hepatik yağ dejenerasyonunu) arttırabileceği ihtimalini de yükseltmiştir. Klinik değeri bilinmemekle birlikte, bir çalışmada HIV hastalığı olan hastalarda ribavirin ve ddl'nin birlikte kullanılması viremide ilaveten bir azalma veya yan etkilerde bir artışa neden olmamıştır. Hücrelerarası ddATP ölçülmemesine rağmen bu çalışmadaki ddl plazma farmakokinetiği ribavirin ile birlikte kullanımda önemli derecede etkilenmemiştir.

Ribavirin ve didanozinin birlikte kullanımı tavsiye edilmemektedir. Didanozine veya aktif metabolitine (dideoksidenosin 5'-trifosfat) maruziyet, didanozin ribavirin ile birlikte uygulandığında artmaktadır. Ribavirin kullanımı ile birlikte, ölümcül karaciğer yetmezliğinin yanı sıra periferik nöropati, pankreatit ve semptomatik hiperlaktasidemi/laktik asidoz rapor edilmiştir.

Azatiyoprin:

Azatiyoprin ile tedavi edilen hastalarda miyelotoksisite ile ilişkili olarak, ribavirin, inosin monofosfat dehidrojenaz üzerinde inhibitör etkisine sahip olduğundan, azatiyoprin metabolizmasına etki edebilir ve 6- metiltiyoinozin monofosfat (6-MTIMP)'ın birikmesine sebep olabilir.

Bağımsız vakalarda, eşzamanlı ribavirin ve azatiyoprin kullanımının faydası potansiyel riskten fazla olduğunda, eşzamanlı azatiyoprin kullanımı sırasında miyelotoksisite belirtilerini ve ilacın ne zaman durdurulması gerektiğini tespit etmek amacıyla yakın hematolojik takip tavsiye edilir (bkz. bölüm 4.4).

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: X

COPEGUS hamile kadınlar veya eşleri hamile olan erkekler tarafından kullanılmamalıdır.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Kadın hastalarda gebeliği önlemek için aşırı dikkat gerekmektedir. COPEGUS, tedaviye başlamadan hemen önce yapılacak gebelik testinden negatif sonuç alınmadan kullanılmamalıdır.

Herhangi bir doğum kontrol yöntemi işe yaramayabilir. Bu nedenle, doğurgan çağıdaki kadınlar ve eşleri tedavi süresince ve tedavi bitiminden 6 ay sonrasına kadar eş zamanlı olarak birer etkili doğum kontrol yöntemi kullanılmalıdır; bu sürede rutin aylık gebelik testi yapılmalıdır. Tedavi sırasında ve tedavi bitiminden sonraki 6 ay içinde gebelik gelişirse hastaya ribavirinin fetus üzerindeki anlamlı derecedeki teratojenik riski anlatılmalıdır.

Erkek hastalar ve eşleri: COPEGUS alan erkek hastaların eşlerinde gebeliği önlemek için aşırı dikkat gerekmektedir. Ribavirin intraselüler olarak birikir ve vücuttan çok yavaş temizlenir. Hayvan çalışmalarında, klinik dozun altındaki dozlarda ribavirin, spermde değişiklikler meydana getirmiştir. Spermde bulunan ribavirinin yumurtanın döllenesinde bilinen teratojenik etkilerini oluşturup oluşturmayacağı bilinmemektedir. Bu nedenle ribavirinin eşlerine geçişinin minimize edilmesi amacıyla erkeklere kondom kullanmaları konusunda bilgi verilmelidir. Erkek hastaların ve doğurgan çağıdaki eşlerinin her biri COPEGUS tedavisi süresince ve tedavi bitiminden 6 ay sonrasına kadar etkin birer doğum kontrol yöntemi kullanmaları için uyarılmalıdır. Kadınlar tedaviye başlamadan önce hamilelik testi sonuçları negatif olmalıdır.

Gebelik dönemi

Deneysel hayvan çalışmalarının sonuçları üreme toksisitesi göstermiştir. Önerilen insan dozunun altındaki dozlarla tüm hayvan türlerinde yürütülen yeterli çalışmalar ile, ribavirin için anlamlı derecede teratojenik ve/veya embriyosidal potansiyel kanıtlanmıştır. Kafatası, damak, göz, çene, kol, iskelet ve gastrointestinal sistem sakatlıkları gözlenmiştir. Teratojenik etkilerin oranı ve şiddeti, ribavirin dozunun yükseltilmesiyle artmıştır. Fetus ve dölün sağkalımı azalmıştır.

Laktasyon dönemi

Ribavirinin anne sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Anne sütü alan bebeklerdeki potansiyel advers etkilerinden dolayı emzirme veya tedaviden hangisinin kesileceğine karar verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

COPEGUS'un üreme üzerine etkisi ile ilgili çalışma yoktur. Deneysel hayvan çalışmaları ile ilgili bakınız 5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri.

4.7. Araç ve makina kullanımı üzerindeki etkiler

COPEGUS'un taşıt ve makine kullanma yetisi üzerine etkisi yoktur ya da göz ardı edilebilir etkisi vardır; ancak kombine olarak kullanılan interferon alfa-2a veya peginterferon alfa-2a'nın etkisi olabilir. Bu nedenle tedavi sırasında halsizlik, uyku hali ya da konfüzyon görülen hastaların taşıt ya da makine kullanmamaları gerekmektedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10000$), bilinmiyor (eldeki veriler ile tahmin edilemiyor)

Klinik çalışmalar

Kombinasyon tedavisi ile görülen istenmeyen etkilerin tip ve sıklığı interferon alfa-2a veya peginterferon alfa-2a'nın bilinen güvenliliği ve ribavirin ile ilişkili istenmeyen etkiler ile uyumludur.

Kronik Hepatit C

48 haftalık 1000/1200 mg COPEGUS ve 180 mikrogram peginterferon alfa-2a tedavisine kıyasla, tedavi süresini 24 haftaya ve COPEGUS dozunu 800 mg'a indirmek, ciddi advers olaylarda (% 11'e karşılık %3), güvenlik nedeniyle tedavinin erken sonlanmasında (% 13'e karşılık %5) ve COPEGUS doz ayarlamasına duyulan gereksinimde (% 39'a karşılık %19) azalma ile sonuçlanmıştır.

Önceki tedaviye yanıtız Kronik Hepatit C hastaları

Daha önce pegile interferon alfa-2b/ribavirin tedavisine yanıt vermemiş hastaların 72 ve 48 haftalık tedavisini içeren bir klinik çalışmada, 72 hafta kolundaki hastalar için, advers olaylara veya laboratuvar anormalliklerine bağlı tedaviyi bırakma görülme sıklığı, peginterferon alfa-2a tedavisinde %12 ve COPEGUS tedavisinde %13'dür. Karşılaştırmada, 48 hafta kolunda, peginterferon alfa-2a tedavisini bırakma %6, COPEGUS tedavisini bırakma %7'dir. Benzer şekilde, sirozlu hastalar için, peginterferon alfa-2a ve COPEGUS tedavilerini bırakma sıklığı, 48 haftalık tedavi (%6 ve %6) ile karşılaştırıldığında, 72 haftalık tedavide (%13 ve %15) daha yüksektir. Daha önceki tedavisi hematolojik toksisiteye bağlı olarak kesilmiş hastalar, bu çalışmada kayıt dışı tutulmuştur.

Başka bir klinik çalışmada, daha önceki tedaviye yanıt vermemiş ileri evre fibrozlu veya sirozlu hastalar (Ishak değeri 3-6 arası), en az 50.000/mm³ başlangıç trombosit sayısı ile dahil edilmiş ve 48 hafta tedavi edilmiştir. Bu çalışmada hastalar arasında, ileri evre siroz/fibroz durumunun prevalansı ve trombosit sayısının başlangıçta düşük olmasına bağlı olarak, çalışmanın ilk 20 haftasında hematolojik laboratuvar anormalliklerinin sıklığı

şu şekildedir: hemoglobin <10g/dL, %26.3; MNS (Mutlak Nötrofil Sayısı) <750/mm³, %30; trombosit <50.000/mm³, %13.

HIV-HCV ko-enfeksiyonu

HIV-HCV ko-enfekte olan hastalarda, tek başına veya COPEGUS ile kombine peginterferon alfa-2a için rapor edilen klinik advers olaylar, HCV mono-enfekte hastalarda gözlenenler ile benzerdir. CD4+ hücre sayısı <200/mikrolitre olan ko-enfekte hastalarda güvenilirlik verileri sınırlıdır (N=51). Çalışma NR15961'de, klinik advers olaylar, laboratuvar anormallikleri veya AIDS'e bağlı olaylardan dolayı tedaviyi bırakma oranı, 48 hafta boyunca uygulanan peginterferon alfa-2a monoterapisi için %16 ve peginterferon alfa-2a COPEGUS 800 mg kombinasyonu için ise %15'tir. Laboratuvar anormallikleri nedeniyle, sırasıyla hastaların %4 ve %3'ünde peginterferon alfa-2a veya peginterferon alfa-2a/COPEGUS sonlandırılması gerekmiştir. Ko-enfekte hastalarda, kombinasyon tedavisinde, peginterferon alfa-2a doz ayarlanması %39 oranında ve COPEGUS doz ayarlanması da %37 oranında olmuştur. Peginterferon alfa-2a monoterapisi veya COPEGUS ile kombine tedavi uygulanan hastalarda, rapor edilen ciddi advers olaylar sırasıyla %21 ve %17 olmuştur.

Peginterferon alfa-2a içeren tedavi, tedavi süresince CD4+ hücre yüzdesinde düşüş olmadan, mutlak CD4+ hücre sayısında azalma ile ilişkilendirilmiştir. CD4+ hücre sayısının göstergeleri, çalışmanın takip süresi boyunca başlangıç değerlerine dönmüştür. Peginterferon alfa-2a içeren tedavinin, HIV viremi kontrolüne tedavi süresince veya takibinde negatif etkisi olmamıştır.

Tablo 5, COPEGUS'un peginterferon alfa-2a ile birlikte farklı tedavi rejimlerini alan HCV hastalarının ve aynı zamanda HIV-HCV ko-enfekte hastalarda çok yaygın meydana gelen advers etkileri göstermektedir. COPEGUS interferon alfa-2a kombinasyonu alan hastalarda bildirilen yan etkiler ile COPEGUS peginterferon alfa-2a kombinasyon tedavisine alan hastalarda görülen yan etkiler temelde aynıdır.

Tablo 5 Yan Etkiler (Çok yaygın görülen)

	HCV		HIV-HCV	HCV Peginterferon alfa-2b tedavisine yanıtızsız
	COPEGUS 800 mg + Peginterferon alfa-2a 180 mikrogram (NV15492) 24 hafta N=207	COPEGUS 1000 veya 1200 mg + Peginterferon alfa-2a 180 mikrogram (NV15801+NV15942) 48 hafta N=887	COPEGUS 800 mg + Peginterferon alfa-2a 180 mikrogram (NR15961) 48 hafta N=288	COPEGUS 1000 veya 1200 mg + Peginterferon alfa-2a 180 mikrogram (MV17150) 72 hafta N=156
Vücut Sistemi	%	%	%	%
Metabolizma ve Beslenme Bozuklukları				
İştahsızlık	%20	%27	%23	%15
Kilo kaybı	%2	%7	%16	%9
Psikiyatrik hastalıklar				

Uykusuzluk	%30	%32	%19	%29
İrritabilite	%28	%24	%15	%17
Depresyon	%17	%21	%22	%16
Konsantrasyon bozukluğu	%8	%10	%2	%5
Sinir sistemi hastalıkları				
Baş ağrısı	%48	%47	%35	%32
Baş dönmesi	%13	%15	%7	%10
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar				
Dispne	%11	%13	%7	%11
Öksürük	%8	%13	%3	%17
Gastrointestinal hastalıklar				
Mide Bulantısı	%29	%28	%24	%24
İshal	%15	%14	%16	%13
Karın ağrısı	%9	%10	%7	%9
Deri ve deri altı doku hastalıkları				
Alopesi	%25	%24	%10	%18
Kaşıntı	%25	%21	%5	%22
Dermatit	%15	%16	%1	%1
Cilt kuruluğu	%13	%12	%4	%17
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları				
Kas ağrısı	%42	%38	%32	%22
Eklem ağrısı	%20	%22	%16	%15
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar				
Yorgunluk	%45	%49	%40	%36
Yüksek Ateş	%37	%39	%41	%20
Üşüme ve titremeler	%30	%25	%16	%12
Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları	%28	%21	%10	%12
Asteni	%18	%15	%26	%30
Ağrı	%9	%10	%6	%6

Pegasy/COPEGUS kombinasyonu veya Pegasy monoterapisinde HCV ve HIV-HCV hastalarında yaygın olarak bildirilen advers etkiler:

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar: herpes simpleks, üst solunum yolu enfeksiyonu, bronşit, oral kandidiyazis

Kan ve lenf sistemi hastalıkları: lenfadenopati, anemi, trombositopeni

Endokrin hastalıklar: hipotiroidizm, hipertiroidizm

Psikiyatrik ve sinir sistemi hastalıkları: bellek zayıflığı, tat alma duyusu bozukluğu, parestezi, hipoestezi, titreme, güçsüzlük, duygusal bozukluklar, ruh hali değişikliği, sinirlilik, agresif davranışlar, cinsel istekte azalma, migren, uyku hali, hiperestezi, kabus görme, senkop, anksiyete

Göz hastalıkları: bulanık görme, göz kuruluğu, göz iltihabı, göz ağrısı

Kulak ve içkulak bozuklukları: vertigo, kulak ağrısı

Kardiyak hastalıklar: çarpıntı, periferik ödem, taşikardi

Vasküler bozukluklar: yüzde kızarıklık

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar: boğaz ağrısı, rinit, nazofaranjit, sinüs konjesyonu, egzersize bağlı nefes darlığı, burun kanaması

Gastrointestinal hastalıklar: kusma, dispepsi, flatulans, ağız kuruluğu, ağız ülserasyonu, diş eti kanaması, stomatit, yutma güçlüğü, glosit

Deri ve deri altı doku hastalıkları: cilt bozukluğu, döküntü, egzema, psöriyaz, ürtiker, ışığa karşı duyarlılık reaksiyonu, terleme artışı, gece terlemesi

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları: kemik ağrısı, sırt ağrısı, boyun ağrısı, kas krampları, kas güçsüzlüğü, kas-iskelet sistemi ağrısı, artrit

Üreme sistemi ve meme bozuklukları: impotens

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar: grip benzeri hastalık, yorgunluk, letarji, sıcak basması, göğüs ağrısı, susama

Pegasys/COPEGUS kombinasyonu alan HIV-HCV hastalarının yaygın rapor edilen diğer advers reaksiyonlar şunlardır: hiperlaktasidemi/laktik asidoz, grip, pnömoni, hastalığa karşı dirençsizlik, apati, kulak çınlaması, yutak-gırtlak ağrısı, dudak iltihabı, edinilmiş lipodistrofi, idrarın anormal renk alması.

Klinik çalışmalar sırasında Pegasys/COPEGUS kombinasyon tedavisi veya Pegasys monoterapisi uygulanan hastalarda, diğer alfa interferon tedavilerinde olduğu gibi aşağıdaki yaygın olmayan ciddi advers etkiler bildirilmiştir: alt solunum yolu enfeksiyonu, cilt enfeksiyonu, dış kulak iltihabı, endokard iltihabı, intihara meyil, yüksek doz madde alımı, karaciğer bozukluğu, karaciğer yağlanması, kolanjit, malign karaciğer neoplazması, peptik ülser, gastrointestinal kanama, pankreatit, aritmi, atriyal fibrilasyon, perikardit, otoimmün olaylar [örn. ITP (idyopatik trombositopenik purpura), tiroidit, psöriyazlar, romatoid artrit, SLE (sistemik lupus eritematozus)], miyozit, periferik nöropati, sarkoidoz, ölümlü sonuçlanan interstisyel pnömoni, pulmoner embolizm, kornea ülseri, koma ve beyin kanaması, TTP, psikoz ve halusinasyon.

Pegasys de dahil olmak üzere alfa interferonlar, tek başına veya ribavirin ile kombine olarak kullanıldığında, aplastik anemi de dahil olmak üzere pansitopeni ile çok seyrek olarak ilişkilendirilebildiği bildirilmiştir.

Laboratuvar değerleri: COPEGUS'un peginterferon alfa-2a veya interferon alfa-2a kombinasyonu ile yapılmış olan klinik çalışmalarda, anormal laboratuvar değerlerinin bulunduğu olguların çoğu doz değişimi ile tedavi edilebilmiştir (bkz. bölüm 4.2).

Hemoliz ribavirin tedavisinin belirleyici toksisitesidir. 48 hafta boyunca 1000/1200 mg COPEGUS ile peginterferon alfa-2a kombinasyon tedavisi gören hastaların en fazla %15'inde ve interferon alfa-2a ile kombinasyon tedavisi gören hastaların en fazla %19'unda hemoglobin seviyesinde <10 g/dL'ye düşüş saptanmıştır. 24 hafta boyunca 800 mg COPEGUS ile peginterferon alfa-2a birlikte kullanıldığında hastaların %3'ünde hemoglobin seviyesinde <10 g/dL'ye düşüş görülmüştür. Yalnızca hemoglobin seviyesindeki düşüş nedeniyle hastaların tedaviyi kesmek zorunda kalmaları beklenmez. Olguların çoğunda hemoglobindeki azalma erken tedavi döneminde görülür ve retikülositlerdeki kompensatuvar artış ile stabilize olur.

HIV-HCV ko-enfekte hastalar için laboratuvar değerleri:

Nötropeni, trombositopeni ve aneminin hematolojik toksisiteleri HIV-HCV hastalarında daha çok meydana gelmesine rağmen, çoğunluğu doz modifikasyonu ve büyüme faktörlerinin kullanımı ile geri döndürülmüş ve seyrek olarak tedavinin erken kesilmesini gerektirmiştir. MNS değerlerinde 500 hücre/mm³'ün altındaki düşüş,

peginterferon alfa-2a monoterapisi veya kombinasyon tedavisi alan hastalarda sırasıyla %13 ve %11 olarak gözlemlenmiştir. Trombositlerdeki 50,000/mm³'ün altındaki düşüş, peginterferon alfa-2a monoterapisi veya kombinasyon tedavisi alan hastalarda sırasıyla %10 ve %8 olarak gözlemlenmiştir. Anemi (hemoglobin < 10 g/dL), peginterferon alfa-2a monoterapisi veya kombinasyon tedavisi alan hastalarda sırasıyla %7 ve %14 olarak gözlemlenmiştir.

Lütfen daha fazla bilgi için peginterferon alfa-2a ve interferon alfa-2a ürünlerinin ürün bilgilerine bakınız.

Pazarlama sonrası deneyim

Pazarlama sonrasındaki süre boyunca, Pegasys ve ribavirin kombinasyon tedavisi ile birlikte çok seyrek olarak eritem multiform, Stevens Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, Saf Kırmızı Hücre Aplazisi (SKHA) ve adam öldürmeye yönelik düşünceler bildirilmiştir.

Alfa interferonlar ve COPEGUS'un kombinasyon tedavisinde seyrek olarak dehidratasyon bildirilmiştir.

Diğer alfa interferonlar ile olduğu gibi, Pegasys ve COPEGUS kombinasyon tedavisinde ciddi retina dekolmanı vakaları bildirilmiştir.

Diğer alfa interferonlarda da olduğu gibi, tek başına veya COPEGUS ile kombinasyon halinde Pegasys kullanımında karaciğer ve böbrek graft reddi rapor edilmiştir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Klinik çalışmalarda COPEGUS doz aşımına ait bir olgu bildirilmemiştir. Azami önerilen dozların dört katından fazla doz uygulanan kişilerde, hipokalsemi ve hipomagnezemi gözlemlenmiştir. Ribavirin hemodiyaliz ile etkili bir şekilde uzaklaştırılmaz.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1. Farmakodinamik Özellikler

Farmakoterapötik grubu: Sistemik antiviraller

ATC kodu: J05AB04

Etki Mekanizması:

Ribavirin bazı RNA ve DNA virüslerine karşı in vitro aktivite gösteren sentetik bir nükleozid analogudur. Ribavirinin interferon alfa veya peginterferon alfa-2a ile birlikte kombine olarak HCV'ye karşı gösterdiği etkinin mekanizması bilinmemektedir.

Klinik etkinlik ve güvenilirlik

COPEGUS'un peginterferon alfa-2a ile kombinasyonu

Kronik Hepatit C

Naif Hastalarda Çalışma Sonuçları

COPEGUS ve peginterferon alfa-2a'nın etkinlik ve güvenliliği toplam 2405 hastayı kapsayan iki pivotal çalışmayla (NV15801 + NV15942) kanıtlanmıştır. Çalışma popülasyonu saptanabilir serum HCV RNA seviyeleri, yükselmiş ALT ve kronik hepatit C enfeksiyonuna bağlı karaciğer biyopsisi ile kanıtlanmış kronik hepatit C'li (KHC) daha önceden interferon tedavisi görmemiş (interferon-naiv) hastalardan oluşmaktadır.

Çalışma NV15801'de (1121 hasta tedavi edilmiştir) 48 haftalık peginterferon alfa-2a (haftada bir kez 180 mikrogram) tedavisi ve COPEGUS (günlük 1000/1200 mg) ile peginterferon alfa-2a monoterapisi veya interferon alfa-2b ile ribavirin kombinasyon tedavilerinden biri ile karşılaştırılmıştır. Peginterferon alfa-2a ile COPEGUS kombinasyonu, interferon alfa-2b ile ribavirin kombinasyonu veya peginterferon alfa-2a monoterapisinden daha etkili olmuştur (bkz. Tablo 6).

Çalışma NV15942'de (1284 hasta tedavi edilmiştir) iki tedavi süresi (24 hafta ile 48 hafta) ve iki COPEGUS dozu (800 mg ile 1000/1200 mg) karşılaştırılmıştır.

Genotip 1 ile enfekte hastalarda, 24 haftalık tedavi sonrasında oranla 48 haftalık (p=0.001) tedavi sonrasında ve daha yüksek COPEGUS dozları ile (p=0.005) kalıcı viral yanıt daha yüksek olmuştur. Bununla birlikte genotip 2/3 ile enfekte hastalarda 48 ve 24 haftalık tedaviler arasında, düşük ve yüksek COPEGUS dozları arasında belirgin istatistiksel bir farklılık olmamıştır (bkz. Tablo 7). Yanıtın biçimi viral yük veya sirozun varlığı/yokluğu ile etkilenmemiştir dolayısıyla tedavi tavsiyeleri bu temel karakteristiklerden bağımsızdır. Viral yanıt, versiyon 2.0 (50 International Ünite/mL'e eşit 100 kopya/mL saptama limitinde) COBAS AMPLICOR™ HCV testi ile saptanamayan HCV RNA seviyeleri demektir ve kalıcı yanıt, tedavi bitiminden yaklaşık 6 ay sonra negatif bir örnek saptanmasıdır.

Tablo 6 Tüm Popülasyonda Viral Yanıt (siroz olmayan ve sirozlu hastaları kapsayan)

	Çalışma NV15942	Çalışma NV15801	
	COPEGUS 1000/1200 mg + Peginterferon alfa-2a 180 mikrogram (N=436) 48 hafta	COPEGUS 1000/1200 mg + Peginterferon alfa-2a 180 mikrogram (N=453) 48 hafta	Ribavirin 1000/1200 mg + Interferon alfa-2b 3 MIU (N=444) 48 hafta
Tedavi sonunda yanıt	%68	%69	%52
Kalıcı viral yanıt	%63	%54*	%45*

*%95 farklılık için güven aralığı (GA) : %3 - %16 p-değeri (sınıflandırılmış Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0.003

Tablo 7 COPEGUS ile Pegasys kombinasyon tedavisi sonrasında genotip ve viral yüke bağlı kalıcı viral yanıt

	Çalışma NV15942				Çalışma NV15801	
	COPEGUS 800 mg + PEG-IFN alfa-2a 180 mikrogram 24 hafta	COPEGUS 1000/1200 mg + PEG-IFN alfa-2a 180 mikrogram 24 hafta	COPEGUS 800 mg + PEG-IFN alfa-2a 180 mikrogram 48 hafta	COPEGUS 1000/1200 mg + PEG-IFN alfa-2a 180 mikrogram 48 hafta	COPEGUS 1000/1200 mg + PEG-IFN alfa-2a 180 mikrogram 48 hafta	Ribavirin 1000/1200 mg + Interferon alfa-2b 3 MIU 48 hafta
Genotip 1	%29 (29/101)	%42 (49/118) †	%41 (102/250)	%52 (142/271) *†	%45 (134/298)	%36 (103/285)
Düşük viral yük	%41 (21/51)	%52 (37/71)	%55 (33/60)	%65 (55/85)	%53 (61/115)	%44 (41/94)
Yüksek viral yük	%16 (8/50)	%26 (12/47)	%36 (69/190)	%47 (87/186)	%40 (73/182)	%33 (62/189)
Genotip 2/3	%84 (81/96)	%81 (117/144)	%79 (78/99)	%80 (123/153)	%71 (100/140)	%61 (88/145)
Düşük viral yük	%85 (29/34)	%83 (39/47)	%88 (29/33)	%77 (37/48)	%7 (28/37)	%65 (34/52)
Yüksek viral yük	%84 (52/62)	%80 (78/97)	%74 (49/66)	%82 (86/105)	%70 (72/103)	%58 (54/93)
Genotype 4	%0 (0/5)	%67 (8/12)	%63 (5/8)	%82 (9/11)	%77 (10/13)	%45 (5/11)

*COPEGUS 1000/1200 mg + peginterferon alfa-2a 180 mikrogram, 48 hafta vs. COPEGUS 800 mg + peginterferon alfa-2a 180 mikrogram, 48 hafta: Olasılık oranı (%95 GA) = 1.52 (1.07 - 2.17)
p-değeri (sınıflandırılmış Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0.020
†COPEGUS 1000/1200 mg + peginterferon alfa-2a 180 mikrogram, 48 hafta vs. COPEGUS 1000/1200 mg+ peginterferon alfa-2a 180 mikrogram, 24 hafta: Olasılık oranı (%95 GA) = 2.12 (1.30 - 3.46)
p-değeri (sınıflandırılmış Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0.002

Genotip 1 ve 4 hastalarında tedavi süresininin 24 haftaya kısaltılmasının düşünülmesi ihtimali, NV15942 (bkz. Tablo 8) çalışmasında 4. haftada hızlı virolojik yanıt veren hastalarda gözlenen kalıcı hızlı virolojik yanıtı dayanarak incelenmiştir.

Tablo 8 HCV Hastalarında Pegasys'in Ribavirin İle Kombine Kullanımından Sonra 4.Haftada Genotip 1 ve 4 İçin Hızlı Viral Yanıtı Bağlı Kalıcı Virolojik Yanıt

	Çalışma NV15942	
	Pegasys 180 mikrogram & Ribavirin 1000/1200 mg 24 hafta	Pegasys 180 mikrogram & Ribavirin 1000/1200 mg 48 hafta
Genotip 1 HVY	%90 (28/31)	%92 (47/51)
Düşük viral yük	%93 (25/27)	%96 (26/27)
Yüksek viral yük	%75 (3/4)	%88 (21/24)
Genotip 1 HVY olmayan	%24 (21/87)	%43 (95/220)
Düşük viral yük	%27 (12/44)	%50 (31/62)
Yüksek viral yük	%21 (9/43)	%41 (64/158)
Genotip 4 HVY	(5/6)	(5/5)
Genotip 4 HVY olmayan	(3/6)	(4/6)

Düşük viral yük = <800,000 IU/mL: yüksek viral yük=>800,000 IU/mL
HVY= 4. haftada hızlı viral yanıt (HCV RNA saptanamaz) ve 24.haftada HCV RNA saptanamaz

Genotip 2 veya 3 hastalarında tedavi süresininin 16 haftaya indirilmesi olasılığı, NV17317 çalışmasında, 4. haftada hızlı virolojik yanıtı olan hastalarda, sürekli hızlı virolojik yanıt temelinde incelenmiştir (bkz. Tablo 9).

NV17317 çalışmasında, viral genotip 2 veya 3 ile enfekte olmuş hastalarda, tüm hastalara Pegasys 180 mikrogram subkutan/haftada bir ve 800 mg dozda ribavirin verilmiş ve 16 ve 24 haftalık tedavilere randomize edilmişlerdir. 16 haftalık toplam tedavi 24 haftalık tedaviye denk değildir (bkz. Tablo 8). 16 haftalık tedavi (%65), 24 haftalık tedaviye (%76) göre daha düşük kalıcı viral yanıtla sonuçlanmıştır. Fakat 4 haftada HCV RNA negatif olan ve başlangıç noktasında DVY'si olan hastaların geriye dönük bir analizi 16 haftalık tedavide elde edilen kalıcı viral yanıtın 24 haftalık tedavide elde edilene yakın olduğunu göstermiştir (16 haftalık tedavide %89 ve 24 haftalık tedavide %94) (bkz. Tablo 9).

Tablo 9 HCV Hastalarında Ribavirin ile Yapılan Pegasys Kombinasyon Tedavisi sonrasında Genotip 2 ve 3 için 4. Haftada Hızlı Viral Yanıtı Dayalı Kalıcı Virolojik Yanıt

Çalışma NV17317		
	Pegasys 180 mikrogram ve Ribavirin 800 mg 16 hafta	Pegasys 180 mikrogram ve Ribavirin 800 mg 24 hafta
Genotip 2 veya 3	%65 (443/679)	%76 (478/630)
Genotip 2 veya 3 HVY	%82 (378/461)	%90 (370/410)
Düşük viral yük	%89 (147/166)	%94 (141/150)
Yüksek viral yük	%78 (231/295)	%88 (229/260)
Genotip 2 veya 3, HVY olmayan	%30 (65/218)	%49 (108/220)
Düşük viral yük	%44 (22/50)	%50 (25/50)
Yüksek viral yük	%26 (43/168)	%49 (83/170)

Düşük viral yük = başlangıçta $\leq 800,000$ IU/mL;

Yüksek viral yük = başlangıçta $> 800,000$ IU/mL,

HVY = 4. haftada hızlı viral yanıt (HCV RNA negatif)

Önceki Kronik Hepatit C tedavisine yanıtız hastalar

MV17150 çalışmasında, pegile interferon alfa-2b artı ribavirin kombinasyon tedavisine daha önce yanıt vermemiş hastalar 4 farklı tedaviye randomize edildi: 12 hafta peginterferon alfa-2a 360 mikrogram/hafta bunu takip eden ilave 60 hafta 180 mikrogram/hafta; 12 hafta peginterferon alfa-2a 360 mikrogram/hafta bunu takip eden ilave 36 hafta 180 mikrogram/hafta; 72 hafta peginterferon alfa-2a 180 mikrogram/hafta veya 48 hafta 180 mikrogram/hafta. Bütün hastalar, peginterferon alfa-2a ile kombinasyon halinde ribavirin (1000 veya 1200mg/gün) almıştır. Tüm tedavilerin 24 hafta tedavisiz takibi vardır. Tedavinin süresini karşılaştıran, birleştirilmiş bir analizden kalıcı viral yanıtlar veya Pegasys indüksiyon dozları tablo 10'da özetlenmiştir.

Tablo 10 Daha önce Peginterferon alfa-2b ile tedaviye yanıtızlarda kalıcı viral yanıt: Birleştirilmiş tedavi karşılaştırması

MV17150				
	72 Hafta grubu N=473	48 Hafta grubu N=469	360 mikrogram grubu N=473	180 mikrogram grubu N=469
KVY	%16*	%8*	%13	%10

* %95 Güvenlik Aralığı (GA) ve p değeri=0.00061

Kalıcı viral yanıt oranı, 48 hafta tedaviden sonrakine göre 72 hafta tedaviden sonra daha yüksektir.

MV17150 çalışmasında bulunan tedavi süresi ve demografisine göre kalıcı viral yanıt farklılıkları Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11 Peginterferon alfa-2b /ribavirin ile önceki tedaviye yanıtızsızlarda Pegasys ve Ribavirin kombinasyon terapisi ile tedavinin ardından kalıcı viral yanıt

	Peginterferon alfa-2b/ribavirine yanıtızsızların 48 hafta için yeniden tedavisi % (N)	Peginterferon alfa-2b/ribavirine yanıtızsızların 72 hafta için yeniden tedavisi % (N)
Tüm yanıtızsız hastalar	%8 (38/469)	%16 (74/473)
Genotip 1/4	%7 (33/450)	%15 (68/457)
Genotip 2/3	%25 (4/16)	%33 (5/15)
Genotip		
1	%7 (31/426)	%14 (60/430)
2	0 (0/4)	%33 (1/3)
3	%33 (4/12)	%33 (4/12)
4	%8 (2/24)	%30 (8/27)
Başlangıç viral yükü		
YVY (800,000 IU/mL'den yüksek)	%7 (25/363)	%12 (46/372)
DVY (800,000 IU/mL'den düşük veya eşit)	%13 (11/84)	%31 (27/86)

HALT-C çalışmasında, önceki interferon alfa veya pegile interferon alfa monoterapisi veya ribavirin ile kombinasyon tedavisine yanıt vermemiş, kronik hepatit C'si ve ileri evre fibroz veya sirozu olan hastalar, peginterferon alfa-2a 180 mikrogram/hafta ve günlük COPEGUS 1000/2000 mg ile tedavi edilmiştir. 20 haftalık tedaviden sonra saptanamayan düzeyde HCV RNA görülen hastalar, peginterferon alfa-2a artı COPEGUS ile toplam 48 haftalık tedavisinde bırakılmıştır ve sonra tedavinin bitiminden itibaren 24 hafta takip edilmiştir. Kalıcı viral yanıt önceki tedaviye göre değişmiştir. Tedavi sonuçlarının, önceki ribavirin ve pegile interferon kombinasyonu tedavisine yanıtızsız hastalar arasında en azdır, yanıtızsız hastaların en zor tedavi edilen alt popülasyonu olduğunu belirlemiştir ve kalıcı viral yanıt, MV17150'nin 48 haftalık tedavi kolunda tespit edilen ile karşılaştırılabilir. İnterferon veya pegile interferon monoterapisine yanıtızsızlardaki yüksek kalıcı viral yanıtı rağmen, tedavi edilmesi daha az zor olan yanıtızsızlarda yararlılık, naif hastaların tedavisinde tespit edilene göre, önemli ölçüde düşük kalmıştır (bkz. Tablo 12).

Tablo 12 Tedavi süresi ve yanıtızsız hastalarda KVV oranı

Tedavi süresi	Interferon	Pegile Interferon	Interferon artı Ribavirin	Pegile Interferon artı Ribavirin
48 hafta	%27(70/255)*	%34(13/38)*	%13(90/692)*	%11(7/61) *
72 hafta	-	-	-	%16(74/473)* *

* HALT-C verileri

** MV17150 verileri

Önceki Kronik Hepatit C tedavisinden sonra nüks görülmüş hastalar

48 haftalık pegile interferon alfa-2a artı ribavirin ile tedavisinden sonra nüks görülmüş ağırlıklı genotip 1 kronik hepatit C hastalarında yapılan bir çalışmada, hastalar ya peginterferon alfa-2a 180 mikrogram/hafta artı günlük ağırlığa göre ayarlanmış ribavirin rejimi ile ya da konsensüs günlük interferon (9 mikrogram) artı günlük ağırlığa göre ayarlanmış ribavirin rejimi ile 72 hafta tedavi edilmiştir. 72 hafta peginterferon alfa-2a ve ribavirin kombinasyon tedavisi ile tedavi edilen hastalar için kalıcı viral yanıt %42 idi.

24 haftalık peginterferon alfa-2a artı ribavirin ile tedavisinden sonra nüks görülmüş genotip 2 ve 3 kronik hepatit C hastalarında yapılan açık etiketli bir çalışmada, hastalar 48 hafta peginterferon alfa-2a 180 mikrogram/hafta ve günlük COPEGUS 1000 veya 1200 mg (ağırlığa göre) kombinasyon terapisi ile tedavi edilmiştir ve tedavisiz 24 hafta izlenmiştir. Kalıcı viral yanıt %64 idi.

HIV-HCV ko-enfeksiyonu

Çalışma NR15961’de, HIV-HCV ko-enfekte olan 860 hasta randomize edilmiştir ve peginterferon alfa-2a 180 mikrogram/hafta ve plasebo, peginterferon alfa-2a 180 mikrogram/hafta ve ribavirin 800 mg/gün ile 48 hafta boyunca tedavi edilmiştir ve tedavi sonrası 24 hafta boyunca hastaların takibi yapılmıştır. Üç tedavi grubu için kalıcı viral yanıt tüm hastalar için genotipe göre Tablo 13’de özetlenmiştir.

Tablo 13 HIV-HCV Ko-enfekte olan Hastalarda Kalıcı Viral Yanıt

	PEGASYS 180 mikrogram + Plasebo 48 hafta	PEGASYS 180 mikrogram + COPEGUS 800 mg 48 hafta	Interferon alfa-2a 3 MIU + COPEGUS 800 mg 48 hafta
Tüm hastalar	%20 (58/286)*	%40 (116/289)*	%12 (33/285)*
Genotip 1	%14 (24/175)	%29 (51/176)	%7 (12/171)
Genotip 2/3	%36 (32/90)	%62 (59/95)	%20 (18/89)

* Pegasys 180 mikrogram, COPEGUS 800 mg vs. Interferon alfa-2a 3 MIU COPEGUS 800 mg: Olasılık oranı (%95 GA) = 5.40 (3.2 - 8.54), p-değeri (sınıflandırılmış Cochran-Mantel-Haenszel test) = < 0.0001

* Pegasys 180 mikrogram, COPEGUS 800 mg vs. Pegasys 180 mikrogram: Olasılık oranı (%95 GA) = 2.89 (1.93 - 4.32), p-değeri (sınıflandırılmış Cochran-Mantel-Haenszel test) = < 0.0001

Ribavirin interferon alfa-2a kombinasyonu

Virolojik, biyokimyasal ve histolojik olarak kanıtlanmış naiv (daha önceden tedavi görmemiş) ve nüks görülen KHC hastalarında yapılan klinik çalışmalarda tek başına kullanılan interferon alfa-2a’nın terapötik etkisi, oral ribavirin ile kombine kullanımıyla karşılaştırılmıştır. Tedavi bitiminden altı ay sonra kalıcı biyokimyasal, viral yanıt ve histolojik iyileşme ölçülmüştür.

Nüks görülen hastalarda (M23136; N=99) kalıcı viral ve biyokimyasal yanıtta istatistiksel olarak anlamlı derecede, 10 kat artış (%4’ten %43’e; p<0,01) gözlenmiştir. Kombinasyon tedavisinin olumlu profili, HCV genotipine ya da başlangıç viral yüküne yansımıştır. Kalıcı yanıt oranları, HCV genotip 1’de kombinasyon ve interferon monoterapi kollarında sırasıyla %28’e karşılık %0 ve genotip 1 dışı hastalarda %58’e karşılık %8 bulunmuştur. Ayrıca histolojik iyileşme, kombinasyon tedavisi lehinedir. Daha önceden tedavi görmemiş hastalarda (N=40) interferon alfa-2a (3 MIU haftada 3

kez) ile ribavirinin kullanıldığı yayınlanmış bir çalışmada da destekleyici olumlu sonuçlar (monoterapi vs kombinasyon; %6 vs %48, $p < 0.04$) bildirilmiştir.

5.2. Farmakokinetik Özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Ribavirin tek doz oral yolla COPEGUS alımının ardından hızla emilir (ortalama $T_{maks} = 1-2$ saat). Ribavirinin ortalama eliminasyon yarı ömrü tek doz COPEGUS alımını takiben 140-160 saat aralığındadır. Ribavirin literatür bilgilerine göre yüksek oranda emilir, radyolojik olarak işaretlenmiş dozun yaklaşık %10'u feçes ile atılır. Ancak mutlak biyoyararlanım, olasılıkla ilk geçiş metabolizmasına bağlı olarak yaklaşık %45-65'dir. Tek doz 200-1200 mg ribavirin sonrasında doz ile EAA_{if} arasında lineer bir ilişki vardır. Oral yolla 600 mg tek doz COPEGUS alımı ardından görünen ortalama klerens 22-29 litre/saat arasındadır. COPEGUS uygulamasını takiben dağılım hacmi yaklaşık 4500 litredir. Ribavirin plazma proteinlerine bağlanmaz.

Dağılım:

Ribavirin tek doz oral uygulama sonrasında yaygın ilk geçiş metabolizması ve kan ile diğer kompartmanlara transferine bağlı olarak, bireyler arasında ve bireyin kendisinde yüksek oranda farmakokinetik değişkenlik (EAA ve C_{maks} 'ın her ikisinde de bireysel değişkenlik \leq %25) göstermiştir.

Ribavirinin plazma dışı kompartmanlara geçişi en yaygın olarak kırmızı hücrelerde çalışılmıştır ve öncelikle e_s -tipi dengeleyici nükleozid taşıyıcı yoluyla olduğu belirlenmiştir. Bu tip taşıyıcı tüm hücre tiplerinde görülmektedir ve ribavirinin yüksek dağılım hacmiyle bağlantılı olabilir. Tam kan/plazma ribavirin konsantrasyonu oranı yaklaşık 60:1'dir. Tam kandaki ribavirin fazlalığı, eritrositlerde ribavirin nükleotid artıkları olarak bulunur.

Metabolizma:

Ribavirinin iki metabolizma yolu vardır: 1) Geri dönüşümlü fosforilasyon yolu 2) Triazol karboksiasit metaboliti oluşturacak şekilde deribozilasyon ve amid hidrolizini içeren yıkıcı yol. Hem ribavirin, hem de triazol karboksiamid ve triazol karboksilik asit metabolitleri böbreklerden atılır.

Literatür bilgilerine göre çoklu doza bağlı olarak, ribavirin plazmada yaygın olarak tek doz EAA_{12s} 'nın altı kat oranında çoklu dozda birikir. Günde iki kez 600 mg'lık oral dozu takiben kararlı plazma konsantrasyonuna 4 haftada ulaşılır ve ortalama kararlı plazma konsantrasyonu 2,200 ng/mL'dir.

Eliminasyon:

Dozun kesilmesine bağlı olarak yarılanma ömrü yaklaşık 300 saattir ve bu, olasılıkla plazma dışı kompartmanlardan yavaş eliminasyonunu yansıtmaktadır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Besin etkisi:

600 mg tek oral doz ribavirinin biyoyararlanımı yüksek oranda yağlı yemek ile birlikte alındığında artmıştır. COPEGUS yağlı yemek ile alındığında perhiz durumunda alınmasına kıyasla ribavirin maruz kalma parametreleri $EAA_{(0-192s)}$ ve C_{maks} sırasıyla %42 ve %66 artmıştır. Bu tek doz çalışmasından elde edilen bulguların klinik ile ilişkisi bilinmemektedir. Çoklu doz yiyecek ile alımını takiben ribavirin maruz kalımı peginterferon alfa-2a ve COPEGUS ile interferon alfa-2b ve ribavirin alan hastalarda karşılaştırılabilir düzeyde olmuştur. Ribavirinin optimal plazma konsantrasyonuna ulaşabilmesi için COPEGUS'un gıda ile alınması önerilmektedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği olan hastalar:

Kronik hemodiyaliz alan son evre böbrek hastalığı (SEBH) olan hastalar dahil, kreatinin klerensi <50 mL/dakika olan hastalarda ribavirinin klerensi azalmıştır, normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda bulunan değer yaklaşık %30'unu göstermiştir. Kronik hemodiyaliz olmayan orta seviyede veya ciddi böbrek yetmezliği (Kreatinin klerensi <50 mL/dakika) olan ve hemodiyaliz alan hastalar sırasıyla COPEGUS'un günlük 600 mg ve 400 mg'lık dozlarını tolere edememiştir. Bu hastalarda azaltılmış COPEGUS dozlamasına rağmen, standart COPEGUS dozu alan normal böbrek fonksiyonu olan hastalar (kreatinin klerensi >80 mL/dakika) ile karşılaştırıldığında plazmada ribavirin maruz kalımı daha yüksek bulunmuştur. Kronik hemodiyaliz alan son evre böbrek hastalığı (SEBH) olan hastalar, günlük 200 mg COPEGUS dozunu tolere etmiştir ve ortalama ribavirin maruz kalımı (EAA), normal böbrek fonksiyonu olan hastalara bulunan değer yaklaşık %80'i kadardır (bkz. bölüm 4.2). Plazma ribavirini, yaklaşık %50'lik ekstraksiyon oranı ile hemodiyaliz yoluyla atılmıştır.

Karaciğer yetmezliği olan hastalar:

Ribavirinin tek doz farmakokinetiği, normal kontroller ile karşılaştırıldığında hafif, orta ya da ağır derece karaciğer disfonksiyonu olan hastalarda benzerdir.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalar için özel farmakokinetik değerlendirmeler yapılmamıştır. Ancak, bir popülasyon farmakokinetik çalışmasında ribavirin kinetikleri için yaş, anahtar faktör değildir. Belirleyici faktör böbrek fonksiyonudur.

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşın altındaki hastalar için özel farmakokinetik çalışmalar tamamen değerlendirilmemiştir. Peginterferon alfa-2a veya interferon alfa-2a ile kombine kullanılan COPEGUS sadece 18 yaş ve üzerindeki kronik hepatit C hastalarında endikedir.

Irk:

42 hasta ile yapılan bir farmakokinetik çalışma, siyahlardaki (n=14), koyu tenlilerdeki (hispanikler) (n=13) ve beyaz ırktaki (n=15) ribavirin farmakokinetiklerinde klinik olarak önemli bir farkın olmadığını göstermiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Karsinojenite:

p53(+/-) fare karsinojenite çalışmasında ve 2 yıllık sıçan karsinojenisite çalışmasında, sırasıyla maksimum tolere edilen 100 mg/kg/gün ve 60 mg/kg/gün'lük dozlarda, ribavirin onkojenik değildir. Vücut yüzey alanı temelinde bu dozlar, insanlar için önerilen 24 saatlik maksimum ribavirin dozunun yaklaşık olarak 0.5 ve 0.6 katıdır.

Üreme bozukluğu:

Ribavirine bağlı testiküler ve sperm etkilerini araştırmak amacıyla farelerde yapılan tekrarlayan doz çalışmalarında terapötik dozun altındaki dozlarda sperm anormallikleri görülmüştür. Tedavinin kesilmesinden sonra ribavirine bağlı testiküler toksisitenin tam düzelmesi bir ya da iki spermatojenik döngü sonrasında görülmüştür.

Diğer:

Eritrositler hayvan çalışmalarında ribavirin için toksisitenin primer hedefidir. Doza başlandıktan kısa bir süre sonra anemi görülür, ancak tedavinin kesilmesinden sonra hızla geri döner.

Genotoksisite çalışmaları ribavirinin bazı genotoksik aktiviteleri olduğunu göstermiştir. Ribavirin bir in vitro Transformasyon Testinde aktif bulunmuştur. Genotoksik aktivite in vivo fare mikronukleus testinde gözlemlenmiştir. Sıçanlardaki dominant letal test negatif bulunmuştur ve bu, sıçanlarda eğer mutasyon görülürse erkek gametlerden geçmediğini göstermektedir. İnsanlardaki potansiyel karsinojenik risk göz ardı edilemez.

Ribavirin ve interferon alfa-2a'nın kombine kullanımı maymunlarda beklenmedik bir toksisiteye yol açmamıştır. Tedaviye bağlı majör değişiklik geri dönüşümlü hafif – orta derece anemi olmuştur, aneminin derecesi iki ilacının tek başına neden oldukları anemiden daha ağırdı.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Prejelatinize nişasta
Sodyum nişasta glikolat
Mikrokristalize selüloz
Mısır nişastası
Magnezyum stearat
Hipromelloz
Talk
Titanyum dioksit

Demir oksit sarı
Demir oksit kırmızı
Etilselüloz sulu dispersiyonu
Triasetin

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü

48 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklarız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

42 ve 168 adet, plastik şişede

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Özel bir gereklilik yoktur. Kullanılmamış olan ürünler yada atık materyaller 'Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmeliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Roche Müstahzarları Sanayi Anonim Şirketi,
Eski Büyükdere Asfaltı No:17/A 34398 Maslak/İstanbul
Tel: (0212) 366 90 00 Faks: (0 212) 285 22 00

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

115/78

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 17.03.2004
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ