

## KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

### 1. BESERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

COPEGUS ROCHE 400 mg film kaplı tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her bir film kaplı tablet 400 mg ribavirin içermektedir.

#### Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için bkz. Bölüm 6.1.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Kızıl kahve, oval şeklinde, bir yüzünde “RIB 400” diğer yüzünde “ROCHE” basılı film kaplı tabletlerdir.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

COPEGUS, Kronik Hepatit C tedavisinde kullanılan diğer ilaçlarla kombinasyon şeklinde kullanılır.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji uygulama sıklığı ve süresi

COPEGUS tedavisi, Kronik Hepatit C tedavisi konusunda tecrübeli bir hekim tarafından başlatılmalı ve takip edilmelidir.

Hepatit C tedavisi için COPEGUS ile kombinasyon halinde kullanılan diğer tıbbi ürünlerin ürün bilgilerine de bakınız.

Uygulanacak doz

COPEGUS'un dozu hastanın vücut ağırlığına, viral genotipe ve kombinasyon halinde kullanılan diğer ilaca göre belirlenmelidir (bkz. Tablo 1). COPEGUS film kaplı tabletler sabah ve akşam olmak üzere iki doza bölünerek yemek ile oral olarak uygulanır.

**Tablo 1: Kombinasyon halinde kullanılan diğer ilaca göre COPEGUS doz önerileri**

<b>Kombinasyon halinde kullanılan ilaç</b>	<b>Günlük COPEGUS dozu</b>	<b>200/400 mg tablet sayısı</b>
Doğrudan etkili antiviraller (DEA)	<75 kg = 1000 mg =>75 kg = 1200 mg	5 x 200 mg (2 sabah, 3 akşam) 6 x 200 mg (3 sabah, 3 akşam)
<b>DEA ile</b> PegIFN alfa-2a	<75 kg = 1000 mg =>75 kg = 1200 mg	5 x 200 mg (2 sabah, 3 akşam) 6 x 200 mg (3 sabah, 3 akşam)
<b>DEA olmadan</b> PegIFN alfa-2a	<b>Genotip 2/3 tedavi naif HIV ko-enfeksiyonlu Genotip 2/3/4</b> 800 mg	4 x 200 mg (2 sabah, 2 akşam) veya 2 x 400 mg (1 sabah, 1 akşam)
	<b>Genotip 1/4 Genotip 2/3 tedavi almış Genotip 1 HIV koenfeksiyonu</b> <75 kg = 1000 mg =>75 kg = 1200 mg	5 x 200 mg (2 sabah, 3 akşam) 6 x 200 mg (3 sabah, 3 akşam)
<b>DEA olmadan</b> IFN alfa-2a	<75 kg = 1000 mg =>75 kg = 1200 mg	5 x 200 mg (2 sabah, 3 akşam) 6 x 200 mg (3 sabah, 3 akşam)
<b>DEA ile veya DEA olmadan</b> PegIFN alfa-2b	<65 kg = 800 mg	4 x 200 mg (2 sabah, 2 akşam) veya 2 x 400 mg (1 sabah, 1 akşam)
	65-80 kg = 1000 mg	5 (2 sabah, 3 akşam)
	81-105 kg = 1200 mg	6 (3 sabah, 3 akşam)
	>105 kg = 1400 mg	7 (3 sabah, 4 akşam)

#### Tedavi süresi

Tedavi süresi kombinasyon halinde kullanılan tıbbi ürünlere ve hastalara veya genotip, koenfeksiyon durumu, tedavi geçmişi, mevcut tedaviye yanıt dahil olmak üzere virüs özelliklerine bağlıdır.

COPEGUS ile kombinasyon halinde kullanılan diğer tıbbi ürünlerin ürün bilgilerine bakınız.

#### Advers reaksiyonlarda doz ayarlamaları

Doz modifikasyonu, kombinasyon halinde kullanılan tıbbi ürüne bağlıdır.

Eğer hastada ribavirin kullanımına bağlı ciddi advers reaksiyon ihtimali varsa, advers reaksiyon kaybolana veya şiddeti azalana kadar ribavirinin dozu ayarlanmalı veya kullanımı kesilmelidir. Hastanın hemogloblin konsantrasyonu ve kardiyak durumuna göre doz modifikasyonu rehberi Tablo 2’de verilmektedir.

**Tablo 2: Tedaviye bağılı olarak ortaya çıkan aneminin kontrol altına alınması için doz modifikasyonu**

Laboratuvar değerleri	COPEGUS dozunu [1] [2]'ye düşürün, eğer:	COPEGUS'a devam etmeyin, eğer:
Kardiyak hastalığı olmayan hastalarda hemoglobinin değeri	<10 g/dL	<8,5 g/dL
Stabil kardiyak hastalığı geçmişi olan hastalarda hemoglobinin değeri	Tedavi sırasında herhangi bir 4 haftalık dönemde hemoglobinde $\geq 2$ g/dL düşüş olması (kalıcı doz azaltımı)	Doz azaltımından 4 hafta sonra <12 g/dL

[1]1000 mg (<75 kg) veya 1200 mg (>75 kg) dozu alan hastalarda COPEGUS dozu 600 mg/gün'e düşürülmelidir (hastalar sabah bir tane 200 mg tablet ve akşam ya iki tane 200 mg tablet ya da bir tane 400 mg tablet almalıdır). 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 önerilmemektedir.

[2]800 mg (<65 kg)-1000 mg (65-80kg)-1200mg (81-105kg) veya 1400 mg (>105 kg) doz kullanan hastalar için COPEGUS'un birinci doz azaltılması 200 mg/gün olmalıdır (1400 mg doz alan hastalar için bu durum geçerli değildir. Bu hastalarda doz azaltılması 400 mg/gün olmalıdır). COPEGUS'un ikinci doz azaltılması gerekli ise, ilave olarak 200 mg/gün şeklinde olmalıdır. Günlük COPEGUS dozu 600 mg'a azaltılan hastalar sabah 200 mg ve akşam iki tane 200 mg'lık doz kullanabilir.

Peginterferon alfa veya interferon alfa ile potansiyel olarak ilişkili ciddi advers reaksiyon durumunda doz modifikasyonu veya tedavinin sonlandırılması için bu ilaçların ürün bilgilerine bakınız.

### Uygulama şekli

COPEGUS film kaplı tabletler sabah ve akşam olmak üzere iki doza bölünerek yemek ile oral olarak uygulanır. Ribavirinin teratojenik potansiyeli nedeniyle tabletler kırılmamalı veya ezilmemelidir. COPEGUS, 200 mg'lık tabletler halinde de bulunduğu için, 400 mg'lık tabletlerin yarısına bölünmesine veya kesilmesine gerek yoktur.

### Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

#### *Böbrek yetmezliği*

Ribavirin için önerilen dozlar (vücut ağırlığı 75 kg kabul edilerek ayarlandığında) böbrek bozukluğu olan hastalarda ribavirinin plazma konsantrasyonlarında anlamlı artışlara yol açmıştır. Kreatinin klerensi  $\leq 50$  ml/dk olan hastalarda COPEGUS'un toplam günlük dozu Tablo 3'te gösterildiği şekilde azaltılmalıdır (bkz. Bölüm 5.2).

**Tablo 3: Böbrek bozukluğu için doz ayarlaması**

Kreatinin klerensi	Günlük COPEGUS dozu
30 ila 50 ml/dk	İlk gün 200 mg sonraki gün 400 mg olarak alınan günden itibaren değişen dozlar
<30 ml/dk	Günlük 200 mg
Hemodiyaliz	Günlük 200 mg

Tedavi, çok dikkatle başlatılmalı veya, tedavi sırasında böbrek bozukluğu gelişirse, devam ettirilmelidir ve tedavi süresi boyunca gerekli olduğu şekilde düzeltici aksiyonlar ile hemoglobinin konsantrasyonlarının yakın takibi gerçekleştirilmelidir (bkz Bölüm 4.4).

Eğer ciddi advers reaksiyonlar veya laboratuvar anormallikleri gelişirse, COPEGUS kullanımı uygun olduğu takdirde, advers reaksiyonlar azalana veya ortadan kalkana kadar kesilmelidir.

Eğer tekrar COPEGUS kullanımına başlandığında intolerans devam ederse, COPEGUS tedavisi kesilmelidir. Böbrek yetmezliği olan pediatrik hastalarla ilgili veri bulunmamaktadır.

#### *Karaciğer yetmezliği*

Ribavirinin farmakokinetiği hepatik fonksiyondan etkilenmez (bkz. Bölüm 5.2). Bu nedenle, karaciğer bozukluğu olan hastalarda COPEGUS doz ayarlaması gerekmez.

#### *Geriatrik popülasyon*

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

#### *Pediyatrik popülasyon*

Hepatit C tedavisinde diğer tıbbi ürünlerle kombinasyon halinde kullanımı ile ilgili güvenilirlik ve etkinlik verileri yeterli olmadığından, çocuklarda ve 18 yaşın altındaki adolesanlarda COPEGUS kullanımı önerilmemektedir.

Çocuklarda ve 18 yaşın altındaki adolesanlarda peginterferon alfa-2a ile kombinasyon halinde kullanım ile ilgili güvenilirlik ve etkinlik verileri sınırlıdır. Çocuklarda COPEGUS kullanımı için vakaya göre risk/yarar analizi yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

COPEGUS, aşağıda belirtilen durumlarda kontrendikedir:

- Ribavirine veya Bölüm 6.1’de belirtilen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı hipersensitivite.
- Gebe kadınlarda (bkz. Bölüm 4.4). Tedaviye başlamadan hemen önce bir negatif gebelik testi raporu alınmadan COPEGUS tedavisi başlatılmamalıdır.
- Emziren kadınlarda (bkz. Bölüm 4.6).
- Son altı ay içinde, stabil olmayan veya kontrol edilemeyen kalp hastalığı da dahil olmak üzere, önceden mevcut olan ciddi kalp hastalığı geçmişi.
- Hemoglobinopati (örneğin; alasemi, orak hücre anemisi)

COPEGUS ile kombinasyon halinde kullanılan ürünlerin kontrendikasyonları için bu ürünlerin ürün bilgilerine bakınız.

### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

COPEGUS monoterapisi kullanılmamalıdır.

#### *Ribavirinin (peg)interferon alfa ile kombinasyon tedavisi:*

Ribavirinin (peg)interferon alfa ile kombinasyon tedavisi ile ilişkili bazı ciddi advers reaksiyonlar bulunmaktadır. Bu reaksiyonlar aşağıdakileri içermektedir:

- Ciddi psikiyatrik ve merkezi sinir sistemi etkileri (depresyon, intihar düşüncesi, intihar girişimi, agresif davranış gibi)
- Ciddi oküler bozukluklar
- Dental ve periyodontal bozukluklar

- Bazı hastalarda geriye döndürülemeyecek şekilde çocuklarda ve adolesanlarda büyüme inhibisyonu

Tedavi başlatılmadan önce bu advers reaksiyonların takibi ve yönetimi ile ilgili öneriler üzerine ayrıntı bilgi için (peg)interferon alfanın ürün bilgisine bakınız.

### Teratojenik risk

Bkz. Bölüm 4.6.

COPEGUS tedavisine başlamadan önce doktorlar hastalara ribavirinin teratojenik riski; etkili ve devamlı kontrasepsiyonun gerekliliği, kontrasepsiyon yöntemlerinin başarısız olma olasılığı ve tedavi sırasında oluşabilecek gebeliklerin muhtemel sonuçları hakkında kapsamlı bilgi vermelidir (bkz. Bölüm 4.6). Gebeliğin laboratuvar izlemesi için lütfen laboratuvar testleri bölümüne bakınız.

### Karsinojenisite

Bazı *in vitro* ve *in vivo* genotoksisite çalışmalarında ribavirin mutajenik olarak bulunmuştur. Ribavirinin potansiyel karsinojenik etkisi dışlanamaz (bkz. Bölüm 5.3).

### Hemoliz ve kardiyovasküler sistem

48 hafta boyunca 1000/1200 mg COPEGUS ve peginterferon alfa-2a kombinasyonu ile tedavi edilen hastaların %15'ine kadar olan hastada ve interferon alfa-2a kombinasyonu ile tedavi edilen hastaların ise %19'una kadar olan hastada hemoglobin düzeylerinin 10 g/dL'nin altına düştüğü gözlenmiştir. COPEGUS 800 mg peginterferon alfa-2a ile kombine olarak 24 hafta kullanıldığında, hastaların %3'ünün hemoglobin düzeyleri 10 g/dL'nin altına düşmüştür. Anemi gelişme riski kadın hastalarda daha fazladır. Ribavirinin doğrudan kardiyovasküler etkilerinin olmamasına karşın, COPEGUS'a bağlı anemi, kardiyak fonksiyonlarda bozulmaya ya da koroner hastalık semptomlarında alevlenmeye ya da her ikisine de neden olabilir. Bu nedenle COPEGUS, önceden kalp hastalığı olan hastalara dikkatle uygulanmalıdır. Kardiyak durum tedavi öncesinde değerlendirilmelidir ve tedavi sırasında klinik olarak izlenmelidir. Herhangi bir kötüleşme görülürse tedavi durdurulmalıdır (bkz. Bölüm 4.2). Konjestif kalp yemeziği, miyokardiyal enfarktüs ve/veya önceden veya hala devam eden aritmi bozukluğu öyküsü olan hastalar yakından takip edilmelidir. Kardiyak bozuklukları olan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sırasında elektrokardiyografilerinin çekilmesi önerilir. Kardiyak aritmiler (öncelikle supraventriküler) genellikle konvansiyonel tedaviye cevap verirler, ancak tedavinin kesilmesi gerekebilir.

Pansitopeni ve kemik iliği süpresyonunun, ribavirin ve peginterferon alfa'nın azatiyoprinin beraber kullanılmasından sonra 3 ila 7 hafta içinde oluştuğu literatürlerde raporlanmıştır. Miyelotoksisite HCV antiviral tedavisinin ve birlikte kullanılan azatiyoprinin kesilmesine bağlı olarak 4 ila 6 hafta içinde eski haline dönmüştür ve tedavilerin tek başlarına yeniden başlatılmasına bağlı olarak tekrarlamamıştır (bkz. Bölüm 4.5).

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.

### Akut aşırı duyarlılık

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

### Karaciğer fonksiyonu

Tedavi sırasında karaciğer dekompanseasyonu belirtisi gösteren hastalarda diğer ilaçlarla kombinasyon halinde COPEGUS tedavisi sonlandırılmalıdır. Eğer doz azaltımına rağmen ALT seviyelerindeki artış ilerliyorsa ve klinik olarak belirgin ise veya direkt bilirubin artışı eşlik ediyorsa, tedavi sonlandırılmalıdır.

### Böbrek yetmezliği

Ribavirinin farmakokinetiği böbrek bozukluğu olan hastalarda klerensin belirgin derecede azalmış olması nedeniyle değişir. Bu nedenle COPEGUS ile tedaviye başlamadan önce, tercihen hastanın kreatinin klerensini değerlendirerek, böbrek fonksiyonlarının incelenmesi önerilmektedir. Serum kreatininini  $>2$  mg/dL veya kreatinin klerensi  $<50$  mL/dakika olan hastalarda tavsiye edilen dozlarda ribavirin plazma konsantrasyonlarında ciddi yükselişler görülür; bu nedenle bu hastalarda COPEGUS dozunun ayarlanması gereklidir (bkz. 4.2 ve 5.2).

Hemoglobin konsantrasyonları tedavi boyunca sıkı şekilde takip edilmeli ve gerekli olduğunda düzeltici aksiyonlar alınmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

### Transplantasyon

Peginterferon alfa-2a ve COPEGUS tedavisinin etkililiği ve güvenliliği karaciğer ve diğer transplantasyon hastalarında belirlenmemiştir. Tek başına veya COPEGUS ile kombine halinde peginterferon alfa-2a kullanımı ile karaciğer ve böbrek greft reddi bildirilmiştir.

### HIV/HCV koenfeksiyonu

Her bir ürün için spesifik olan toksisitelerin farkındalığı ve yönetimi ve ribavirin ve diğer tıbbi ürünlerin toksisiteleri ile örtüşebilecek potansiyel toksisiteler için HCV tedavisi ile birlikte kullanılan antiretroviral tıbbi ürünlerin ürün bilgilerine bakınız. NR15961 çalışmasında, ribavirin ile beraber ya da tek başına stavudin ve interferonlar ile eşzamanlı tedavi gören hastalarda pankreatit ve/veya laktik asidoz görülme sıklığı %3 (12/398) olmuştur.

HIV ile koenfekte ve Yüksek Aktiviteli Anti-Retroviral Tedavi (YAART) alan Kronik Hepatit C hastaları advers etki (örn. laktik asidoz, periferik nöropati, pankreatit) açısından yüksek risk altında olabilir.

İlerlemiş sirozu olan ve YAART alan koenfekte hastalar interferonlarla kombinasyon halinde ribavirin tedavisi alırsa, karaciğer dekompanseasyonu ve muhtemel ölüm açısından yüksek risk altında olabilir. Koenfekte sirozlu hastalarda hepatik dekompanseasyon ile ilişkilendirilebilecek başlangıç değişkenleri şunları içerir: serum bilirubin düzeylerinin yükselmesi, hemoglobinin düşmesi, alkalin fosfatın yükselmesi veya trombosit sayısının düşmesi ve didanozin ile tedavi. Bu sebeple peginterferon alfa-2a ve COPEGUS YAART'a ekleneceği zaman dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.5.).

Anemi gelişme riskinin artması sebebi ile ribavirin ve zidovudinun eşzamanlı kullanımı önerilmez (bkz. Bölüm 4.5.).

Koenfekte hastalar tedavi sırasında hepatik dekompenstasyon belirtileri ve semptomları için yakından izlenmelidir (assit, ensefalopati, varis kanaması, karaciğer sentez fonksiyonlarında bozulma. Örneğin; Child-Pugh skorunun 7 ya da daha yüksek olması). Child-Pugh skorlaması tedaviye bağlı faktörlerden etkilenebilir (örneğin; indirekt hiperbilirubinemi, azalmış albümin) ve mutlaka hepatik dekompenstasyonla ilişkilendirmek gerekmeyebilir. Hepatik dekompenstasyonu olan hastalarda, diğer tıbbi ürünler ile kombinasyon halinde yapılan COPEGUS tedavisi derhal kesilmelidir.

Mitokondrial toksisite riski sebebi ile didanozinin COPEGUS ile eşzamanlı kullanımı önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.5). Ayrıca mitokondrial toksisite riskini sınırlamak için COPEGUS ve stavudinin eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.

#### Laboratuvar testleri

Tüm hastalara tedaviye başlanmadan önce standart hematolojik testler ve kan kimyası (tam kan sayımı [TKS] ve diferansiyel sayım, trombosit sayımı, elektrolitler, glukoz, serum kreatinini, karaciğer fonksiyon testleri, ürik asit) testleri yapılmalıdır. COPEGUS tedavisine başlamadan önce rehber olarak göz önünde bulundurulacak kabul edilebilir başlangıç değerleri şu şekildedir:

- Hemogloblin:  $\geq 12$  g/dL (kadın) ve  $\geq 13$  g/dL (erkek)

CD4 sayımı 200 hücre/mikrolitre'den az olan HIV-HCV koenfekte hastalar için sınırlı etkililik ve güvenlilik verisi bulunmaktadır. Bu nedenle, CD4 sayısı düşük olan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

COPEGUS tedavisine başlandıktan sonra, laboratuvar değerlendirmeleri tedavinin 2. ve 4. haftasında ve sonrasında klinik gereksinime göre periyodik olarak yapılmalıdır.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadın hastalar tedavi süresince ve tedaviden 4 ay sonrasına kadar rutin aylık gebelik testi yaptırmalıdır. Erkek hastaların eşleri tedavi süresince ve tedavi bitiminden 7 ay sonrasına kadar rutin aylık gebelik testi yaptırmalıdır.

COPEGUS kullanımı sırasında hemolize bağlı olarak ürik asitte artış olabilir ve bu sebeple yatkın hastalar gut gelişme potansiyeli dikkatle takip edilmelidir.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Etkileşim çalışmaları ribavirinin peginterferon alfa-2a, interferon alfa-2b ve antiasit kombinasyon halinde kullanımı 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 yarılanma 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<sub>if</sub> %14 düşmüştür). Bu çalışmadaki azalmış biyoyararlanımın ribavirinin gecikmiş geçişine ya da değişmiş pH'ye bağlı olması olasıdır. Bu etkileşimin klinikle ilişkili olduğu düşünülmektedir.

### 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.

### Didanozin (ddl)

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)'in birikmesine sebep olabilir. COPEGUS, peginterferon alfa-2a ve azatiyoprinin birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

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).

### HIV-HCV koenfekte hastalar

Bazı nükleozid ters 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. Bununla birlikte yüksek değişkenlikten dolayı güven aralıkları oldukça geniştir. Ribavirinin plazma maruziyeti, eş zamanlı kullanılan nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri (NRTIs) tarafından etkilenmemiştir.



Zidovudin HIV tedavisini bir parçası olarak kullanıldığında, ribavirine bağılı olarak aneminin şiddetlendiği bildirilmiştir ancak bununla beraber kesin mekanizması açığa kavuşmamıştır. Anemi gelişme riskinin artması sebebi ile ribavirin ve zidovudin eşzamanlı kullanımı önerilmez (bkz. Bölüm 4.4.). Eğer halihazırda böyle bir durum ortaya çıkarsa, kullanılmakta olan ART (Antiretroviral tedavi) rejiminden zidovudin başka bir tedavi ile yer değiştirmesi düşünülmelidir. Bu özellikle zidovudin kaynaklı anemi öyküsü olan hastalar için önemlidir.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik Kategorisi: X

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

COPEGUS, gebe kadınlar tarafından kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4). Kadın hastalarda gebeliğin önlenmesi için özel dikkat gerekmektedir. Tedaviye başlamadan hemen önce bir negatif gebelik testi raporu alınmadan COPEGUS tedavisi başlatılmamalıdır. Herhangi bir doğum kontrol yöntemi başarısız olabilir. Bu nedenle, çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınların tedavi süresince ve tedavi tamamlandıktan sonra 4 ay süre ile etkili bir kontrasepsiyon yöntemi kullanmaları önem taşımaktadır ve bu süre boyunca rutin aylık gebelik testleri yapılmalıdır. Tedavi sırasında veya tedavinin tamamlanmasından sonraki 4 ay içerisinde gebelik meydana gelirse hasta ribavirinin fötüse karşı yüksek teratojenik riski konusunda bilgilendirilmelidir.

Erkek hastalar ve erkek hastaların eşleri: COPEGUS alan erkek hastaların eşlerinde gebeliği önlemek için aşırı dikkat gerekmektedir. Ribavirin intraselüler olarak birikir ve vücuttan çok yavaş temizlenir. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda, klinik dozun altındaki dozlarda ribavirin, spermde değişiklikler meydana getirmiştir. Spermde bulunan ribavirinin yumurtanın döllenmesinde bilinen teratojenik etkilerini oluşturup oluşturmayacağı bilinmemektedir. Erkek hastaların ve doğurganlık çağındaki eşlerinin her biri COPEGUS tedavisi süresince ve tedavi bitiminden 7 ay sonrasına kadar etkin birer doğum kontrol yöntemi kullanmaları için uyarılmalıdır. Tedavi başlamadan önce gebelik testi yapılmalıdır. Eşleri hamile olan erkekler, eşlerine ribavirin geçişinin minimize edilmesi amacıyla kondom kullanmaları konusunda bilgilendirilmelidir.

##### **Gebelik dönemi**

İnsanlarda kullanım için önerilen dozun altındaki dozlarla tüm hayvan türlerinde yürütülen yeterli çalışmalar ile ribavirin için anlamlı derecede teratojenik ve/veya embriyosidal potansiyel tespit edilmiştir. Kafatası, damak, göz, çene, kol, iskelet ve gastrointestinal sistemde bozukluklar görülmüştür. Teratojenik etkilerin insidansı ve şiddeti ribavirin dozunun yükseltilmesiyle artmıştır. Fötüs ve bebeğin sağkalımı azalmıştır.

COPEGUS hamile kadınlar tarafından kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

##### **Laktasyon dönemi**

Ribavirinin anne sütüne salgılanıp salgılanmadığı bilinmemektedir. Anne sütü alan bebeklerdeki potansiyel advers etkilerinden dolayı tedaviye başlamadan önce emzirme kesilmelidir.

## Üreme yeteneđi/Fertilite

COPEGUS'un üreme üzerine etkisi ile ilgili herhangi bir çalışma yoktur. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar için Bölüm 5.3'e bakınız.

### 4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

COPEGUS'un araç ve makine kullanma yetisi üzerine etkisi yoktur ya da göz ardı edilebilir etkisi vardır. Buna karşın, COPEGUS ile birlikte kombinasyon halinde kullanılan peginterferon alfa veya interferon alfa veya diğer ilaçların bir etkisi olabilir. Ek bilgi için COPEGUS ile birlikte kullanılan ilaçların ürün bilgilerine bakınız.

### 4.8. İstenmeyen etkiler

COPEGUS için dikkati çeken güvenlilik sorunu tedavinin ilk haftaları içerisinde meydana gelen hemolitik anemidir. Ribavirin tedavisi ile ilişkili hemolitik anemi kardiyak fonksiyonun bozulmasına veya halihazırdaki kardiyak hastalığının kötüleşmesine neden olabilir. Bazı hastalarda hemoliz ile ilişkili olarak ürik asitte ve indirekt bilirubin değerlerinde artış görülmüştür (bkz. Bölüm 4.4).

Bu bölümde yer alan advers olaylar klinik çalışmalarda ve/veya öncelikle COPEGUS'un interferon alfa-2a veya peginterferon alfa-2a ile kombinasyon halinde kullanımı durumunda spontane raporlardan elde edilen advers ilaç reaksiyonları ile bildirilmiştir.

İnterferon alfa-2a ile kombinasyon halinde COPEGUS tedavisi alan hastalarda raporlanan advers etkiler peginterferon alfa-2a ile kombinasyon halinde COPEGUS tedavisi alan hastalarda raporlananlar ile esasen aynıdır.

İstenmeyen etkiler her bir sıklık grubu içinde ciddiyet açısından azalan sırayla sunulmaktadır.

COPEGUS ile kombinasyon halinde kullanılan diğer ilaçların istenmeyen yan etkileri için bu ilaçların ürün bilgilerinize bakınız.

### Kronik Hepatit C

180 mikrogram peginterferon alfa-2a ile kombinasyon halinde olarak alınan COPEGUS tedavisinde en sık raporlanan istenmeyen etkiler çoğunlukla ciddiyet açısından hafif ila orta derecededir. Bu etkilerin çoğu tedavinin durdurulmasına gerek olmaksızın yönetilebilir.

### Daha önceki tedaviye yanıt vermemiş hastalarda Kronik Hepatit C hastalarında

Genel olarak, daha önceki tedaviye yanıt vermemiş hastalardaki peginterferon alfa-2a ile kombinasyon halinde kullanılan COPEGUS'un güvenlilik profili, daha önce tedavi görmemiş hastalardakine benzerdir. Daha önceki pegile interferon alfa-2b/ribavirin tedavisine yanıt vermemiş hastalarla yürütölen bir klinik çalışmada, hem 48 hem de 72 hafta süre ile tedaviye maruz kalmış hastalarda advers etki veya laboratuvar anormallikleri sebebiyle sırasıyla peginterferon alfa-2a tedavisi ve COPEGUS tedavisini bırakma sıklığı, 48 haftalık kolda %6 ile %7, 72 haftalık kolda ise %12 ile %13'tür. Benzer olarak, sirozu olan veya siroza geçiş dönemindeki hastalar için peginterferon alfa-2a tedavisi ve COPEGUS tedavisini bırakma sıklıkları 72 haftalık tedavi kolunda (%13 ve %15) 48 haftalık tedavi koluna (%6 ve %6) göre

daha yüksektir. Daha önceki peginterferon alfa-2b/ribavirin tedavisini hematolojik toksisite sebebiyle bırakan hastalar bu klinik çalışmaya dahil edilmemiştir.

Başka bir klinik çalışmada, ilerlemiş fibrozu veya sirozu (Ishak skoru 3 ile 6 arasında) ve başlangıç trombosit seviyesi  $50.000/\text{mm}^3$  kadar düşük olan, daha önceki tedaviye yanıt vermemiş hastalar 48 hafta boyunca tedavi edilmiştir. Çalışmanın ilk 20 haftası sırasında anemi (hastaların %26'sında hemoglobin seviyesi  $10 \text{ g/dL}$ 'nin altına düşmüştür), nötropeni (hastaların %30'unun mutlak nötrofil sayısı (MNS)  $750/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmüştür) ve trombositopeni (hastaların %13'ünün trombosit sayımı  $50.000/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmüştür) dahil hematolojik laboratuvar anormallikleri gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

#### Kronik Hepatit C ve HIV koinfeksiyonu

HIV-HCV ko-enfekte olan hastalarda, tek başına veya COPEGUS ile kombinasyon halinde peginterferon alfa-2a için rapor edilen klinik advers olaylar sadece HCV ile enfekte hastalarda gözlenenler ile benzerdir. COPEGUS ve peginterferon alfa-2a ile kombinasyon tedavisi alan HIV-HCV hastalarının  $\geq 1\%$  ila  $\leq 2\%$ 'sinde raporlanmış olan diğer advers etkiler şu şekildedir: hiperlaktasidemi/laktik asidoz, grip, pnömoni, duyu durumunda değişkenlik, apati, kulak çınlaması, yutak-gırtlak ağrısı, dudak iltihabı, edinilmiş lipodistrofi, idrarın anormal renk alması. Peginterferon alfa-2a tedavisi, ilk 4 hafta içinde, CD4+ hücresi yüzdesinde düşüş olmaksızın mutlak CD4+ hücresi sayımında düşüşler ile ilişkilendirilmiştir. CD4+ hücresi sayımındaki düşüşler dozun azaltılmasına veya kesilmesine bağlı olarak geri döndürülebilir. Peginterferon alfa-2a kullanımının, tedavi veya takip sırasında, HIV viremisinin kontrolü üzerinde gözlemlenebilen negatif bir etkisi bulunmamıştır. CD4+ hücresi sayımı  $200/\text{mikrolitre}$  altında olan koenfekte hastalar için kısıtlı güvenlilik verisi mevcuttur (peginterferon alfa-2a ürün bilgisine bakınız).

Tablo 4, COPEGUS ile birlikte peginterferon alfa-2a veya interferon alfa-2a tedavisi alan hastalarda rapor edilen istenmeyen etkileri göstermektedir.

**Tablo 4: Peginterferon alfa-2a veya interferon alfa-2a ile kombinasyon halinde COPEGUS tedavisi alan HCV hastalarında rapor edilen yan etkiler**

Vücut sistemi	Çok Yaygın ≥1/10	Yaygın ≥1/100 ila <1/10	Yaygın olmayan ≥1/1000 ila <1/100	Seyrek ≥1/10000 ila <1/1000	Çok seyrek <1/10000	Sıklığı bilinmiyor*
<b>Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar</b>		Üst solunum yolu enfeksiyonu, bronşit, oral kandidiyazis, herpes simpleks	Alt solunum yolu enfeksiyonu, pnömoni, idrar yolları enfeksiyonu, cilt enfeksiyonu	Endokardit, dış kulak iltihabı		
<b>Kan ve lenf sistemi hastalıkları</b>	Anemi, nötropeni	Trombositopeni, lenfadenopati		Pansitopeni	Aplastik anemi	Saf kırmızı hücre aplazisi
<b>Bağışıklık sistemi hastalıkları</b>			Sarkoidoz, tiroidit	Anafilaksi, sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit	İdiyopatik veya trombotik trombositopenik purpura	Karaciğer ve böbrek greft reddi Vogt-Koyanagi-Harada hastalığı
<b>Endokrin hastalıkları</b>		Hipotiroidizm Hipertiroidizm	Diyabet			
<b>Metabolizma ve beslenme hastalıkları</b>	Anoreksi		Dehidratasyon			
<b>Psikiyatrik hastalıklar</b>	Depresyon, uykusuzluk	Ruh hali değişikliği, duygusal bozukluklar, anksiyete, agresif davranışlar, sinirlilik, cinsel istekte azalma	İntihar düşünceleri, halüsinasyon, öfke	İntihar, psikotik bozukluklar		Mani, bipolar bozukluk, intihara eğilim
<b>Sinir sistemi hastalıkları</b>	Bağışıklık sistemi hastalıkları	Hafıza kaybı, senkop, güçsüzlük, migren, hipoestezi, hiperestezi, paraestezi, titreme, tat alma duyusu bozukluğu, kabuslar, uyuklama	Periferik nöropati	Koma, konvülsiyonlar, fasiyal paralizi	Serebral iskemi	
<b>Göz hastalıkları</b>		Bulanık görme, göz ağrısı, göz iltihabı, kseroftalmi	Retinal kanama	Optik nöropati, papila ödemi, retinal vasküler bozukluklar, retinopati, korneal ülser	Görme kaybı	Ciddi retinal ayrılma
<b>Kulak ve iç kulak hastalıkları</b>		Vertigo, kulak ağrısı, kulak çınlaması	İşitme kaybı			

<b>Kardiyak hastalıklar</b>		Taşikardi, çarpıntı, periferik ödem		Miyokard enfarktüsü, konjestif kalp yetmezliği, anjina, supraventriküler taşikardi, aritmi, atriyal fibrilasyon, perikardit		
<b>Vasküler hastalıklar</b>		Yüzde kızarıklık, hipotansiyon	Hipertansiyon	Beyin kanaması, vaskülit		
<b>Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar</b>	Nefes darlığı, öksürük	Egzersize bağlı nefes darlığı, burun kanaması, nazofaranjit, sinus konjesyonu, nazal konjesyon, rinit, boğaz ağrısı	Hırıltı	Ölüm ile sonuçlanabilen interstisyel pnömoni, pulmoner embolizm		
<b>Gastrointestinal hastalıklar</b>	Diyare, bulantı, karın ağrısı	Kusma, dispepsi, disfaji, ağız ülserasyonu, dış eti kanaması, glosit, stomatit, mide gazı, konstipasyon, ağız kuruluğu	Gastrointestinal kanama, dudak iltihabı, dış eti iltihabı	Peptik ülser, pankreatit		İskemik kolit, ülseratif kolit, dilde pigmentasyon
<b>Hepatobilyer hastalıklar</b>			Karaciğer fonksiyon bozukluğu	Karaciğer yetmezliği, safra yolları iltihabı, karaciğer yağlanması		
<b>Deri ve deri altı doku hastalıkları</b>	Alopesi, dermatit kaşıntı, cilt kuruluğu	Döküntü, terleme artışı, sedef hastalığı, ürtiker, egzema, deri bozuklukları, ışığa duyarlılıkta artış, gece terlemeleri			Toksik epidermal nekroliz, Stevens-Johnson sendromu, anjiödem, eritem multiform	
<b>Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları</b>	Miyalji, artralji	Sırt ağrısı, artrit, kas güçsüzlüğü, kemik ağrısı, boyun ağrısı, iskelet-kas ağrısı, kas krampları		Miyozit		Rabdomiyoliz
<b>Böbrek ve üriner sistem bozuklukları</b>						Böbrek yetmezliği, nefrotik sendrom
<b>Üreme sistemi ve meme</b>		İmpotens				

<b>bozuklukları</b>						
<b>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar</b>	Yüksek ateş, rigor, ağrı, asteni, yorgunluk, iritabilite	Göğüs ağrısı, grip benzeri hastalık, yorgunluk, letarji, sıcak basması, susama				
<b>Araştırmalar</b>		Kilo kaybı				
<b>Yaralanma ve zehirlenme</b>				Aşırı dozda kullanım		

\*Pazarlama sonrası deneyimde belirlenmiştir.

### Laboratuvar değerleri

COPEGUS'un peginterferon alfa-2a veya interferon alfa-2a ile kombinasyon halinde kullanımı ile yapılmış klinik çalışmalarda anormal laboratuvar değerlerinin bulunduğu olguların çoğu doz değişimi ile tedavi edilebilmiştir (bkz. Bölüm 4.2). Peginterferon alfa-2a ve COPEGUS kombinasyon tedavisi alan hastalarda oranları %2'ye varan hastalar doz modifikasyonu veya tedavinin kesilmesine sebep olan ALT seviyelerinde yükselme ile karşılaşmıştır.

Hemoliz ribavirin tedavisinin doz kısıtlayıcı 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 ve peginterferon alfa-2a birlikte kullanıldığında hastaların %3'ünde hemoglobin seviyesinde <10 g/dL'ye düşüş görülmüştür. Olguların çoğunda hemoglobindeki azalma erken tedavi döneminde görülmüştür ve retiküositlerdeki kompensatuvar artış ile stabilize olmuştur.

Çoğu anemi, lökopeni ve trombositopeni vakası hafiftir (DSÖ Evre 1). Hemoglobin, lökosit ve trombosit için DSÖ Evre 2 laboratuvar değişiklikleri hastaların sırasıyla %4, %24 ve %2'sinde bildirilmiştir.

48 hafta süresince peginterferon alfa-2a ile kombinasyon halinde 1000/1200 mg COPEGUS kullanan hastaların %24'ünde (216/887) ve %5'inde (41/887) orta (Mutlak Nötrofil Sayısı (MNS):  $0,749-0,5 \times 10^9/L$ ) ve ciddi (MNS  $<0,5 \times 10^9/L$ ) nötropeni görülmüştür.

COPEGUS ile kombinasyon halinde peginterferon alfa-2a veya interferon alfa-2a ile tedavi edilen bazı hastalarda hemoliz ile ilişkili ürik asit ve indirekt bilirubin seviyelerinde artış gözlenmiş ve değerler tedaviden sonraki 4 hafta içinde başlangıç değerlerine dönmüştür. Seyrek vakalarda (2/755) bu durum klinik manifestasyon (akut gut) ile ilişkilendirilmiştir.

### HIV-HCV ko-enfekte hastalar için laboratuvar değerleri

Nötropeni, trombositopeni ve aneminin hematolojik toksisitelerinin HIV-HCV hastalarında daha çok meydana gelmesine karşın, çoğunluğu doz modifikasyonu ve büyüme faktörlerinin kullanımı ile geri döndürülmüş ve seyrek olarak tedavinin erken kesilmesini gerektirmiştir. MNS değerlerinde  $500 \text{ hücre/mm}^3$ 'ün altındaki düşüş, peginterferon alfa-2a monoterapisi veya kombinasyon tedavisi alan hastalarda sırasıyla %13 ve %11 olarak gözlemlenmiştir. Trombositlerdeki  $50.000/\text{mm}^3$ '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.

### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks:0 312 218 35 99).

## **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. Bu örneklerin çoğunda ribavirin intravenöz olarak uygulanmıştır. Büyük dağılım hacminden ötürü ribavirinin yüksek miktarları hemodiyaliz ile etkili bir şekilde uzaklaştırılmaz.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ**

### **5.1. Farmakodinamik Özellikler**

Farmakoterapötik grubu: Nükleozitler ve nükleotitler (revers transkriptaz inhibitörleri hariç)

ATC kodu: J05AB04

### **Etki mekanizması**

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

180 mikrogram peginterferon alfa-2a alan Hepatit C hastalarında HCV RNA seviyeleri bifazik şekilde düşmektedir. İlk düşüş fazı peginterferon alfa-2a'nın ilk dozundan 24 ila 36 saat sonrasında olur ve devamlı cevap alabilen hastalarda 4 ila 16 hafta boyunca devam eden ikinci düşüş fazı takip eder. COPEGUS ve peginterferon alfa-2a veya interferon alfa kombinasyonu kullanan hastalarda, COPEGUS'un ilk 4 ila 6 haftada başlangıçtaki viral kinetiğe anlamlı bir etkisi olmamıştır.

Birkaç klinik çalışmada COPEGUS'un oral formülasyonları Kronik Hepatit C tedavisinde monoterapi olarak araştırılmıştır. Bu araştırmaların sonuçları, COPEGUS'un monoterapi halinde kullanımının 6-12 ay tedavi ve 6 ay takibi boyunca hepatit virüsünün (HCV-RNA) eliminasyonuna veya karaciğer dokusunun düzelmesine etkisi olmadığını göstermiştir.

### **Klinik etkililik ve güvenlilik**

#### *COPEGUS'un Doğrudan Etkileyen Antiviraller ile kombinasyonu*

Böyle bir kombinasyon durumunda klinik verinin tam tanımı için ilgili doğrudan etkileyen antiviralin ürün bilgisine bakınız.

#### *COPEGUS'un peginterferon alfa-2a ile kombinasyonu*

Tedavi yanıtının öngörülebilirliği için peginterferon alfa-2a'nın ürün bilgisine bakınız.

### Naif hastalarda çalışma sonuçları

COPEGUS ve peginterferon alfa-2a'nın etkililiği ve güvenliliği toplam 2405 hastayı kapsayan iki pivotal çalışmayla (NV15801 ve 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. NR15961 çalışmasına sadece HIV-HVC ko-enfekte hastalar dahil edilmiştir. Bu hastalarda stabil HIV hastalığı vardır ve ortalama CD4 T hücresi sayımı 500 hücre/mikrolitre şeklindedir.

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 ve ribavirin ile 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.

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.

HCV ile monoenfekte hastalar ve HIV-HCV ile koenfekte hastalar için, tedavi şekli, süresi ve çalışma sonuçları için sırası ile Tablo 5, 6, 7 ve 13'e bakınız. Viral yanıt, versiyon 2.0 (50 International ünite/mL'ye 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 5: Tüm popülasyonda viral yanıt (siroz olmayan ve sirozlu hastalar dahil)**

	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 + İnterferon alfa-2b 3 MIU (N=444) 48 hafta
Tedavi sonunda yanıt	%68	%69	%52
Kalıcı viral yanıt	%63	%54*	%45*

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

Genotip ve tedavi öncesi viral yük ve dördüncü haftadaki genotip, tedavi öncesi viral yük ve hızlı virolojik yanıt ile ilişkili olarak, COPEGUS ve peginterferon alfa-2a kombinasyon tedavisi ile tedavi edilen HCV monoenfekte hastaların virolojik yanıtları sırası ile Tablo 6 ve 7'de özetlenmektedir. NV15942 çalışmasının sonuçları, genotipe, başlangıç viral yüke ve dördüncü haftadaki virolojik yanıtı dayanarak önerilen tedavi şekli için gerekçeyi sunmaktadır (bkz. Tablo 1, 6 ve 7).

Tedavi şekilleri arasındaki fark genellikle siroz olup olmamasından etkilenmemektedir. Bu nedenle, genotip 1, 2 veya 3 için tedavi önerileri bu başlangıç karakteristiğinden bağımsızdır.



**Tablo 6: COPEGUS ile peginterferon alfa-2a 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 + İnterferon alfa-2b 3 MIU  48 hafta
<b>Genotip 1</b>	%29 (29/101)	%42 (49/118) <sup>†</sup>	%41 (102/250)*	<b>%52</b> (142/271) <sup>**†</sup>	%45 (134/298)	%36 (103/285)
Düşük viral yük	%41 (21/51)	%52 (37/71)	%55 (33/60)	<b>%65</b> (55/85)	%53 (61/115)	%44 (41/94)
Yüksek viral yük	%16 (8/50)	%26 (12/47)	%36 (69/190)	<b>%47</b> (87/186)	%40 (73/182)	%33 (62/189)
<b>Genotip 2/3</b>	<b>%84</b> (81/96)	%81 (117/144)	%79 (78/99)	%80 (123/153)	%71 (100/140)	%61 (88/145)
Düşük viral yük	<b>%85</b> (29/34)	%83 (39/47)	%88 (29/33)	%77 (37/48)	%76 (28/37)	%65 (34/52)
Yüksek viral yük	<b>%84</b> (52/62)	%80 (78/97)	%74 (49/66)	%82 (86/105)	%70 (72/103)	%58 (54/93)
<b>Genotip 4</b>	%0 (0/5)	%67 (8/12)	%63 (5/8)	%82 (9/11)	%77 (10/13)	%45 (5/11)

Düşük viral yük = ≤800.000 IU/mL, yüksek viral yük = > 800.000 IU/mL

\*COPEGUS 1000/1200 mg + peginterferon alfa-2a 180 mikrogram, 48 hafta ile COPEGUS 800 mg + peginterferon alfa-2a 180 mikrogram, 48 hafta karşılaştırıldığında: Olasılık oranı (%95 GA) = 1,52 (1,07 – 2,17), p-değeri (sınıflandırılmış Cochran-Mantel-Haenszel testi) = 0,020

†COPEGUS 1000/1200 mg + peginterferon alfa-2a 180 mikrogram, 48 hafta ile COPEGUS 1000/1200 mg + peginterferon alfa-2a 180 mikrogram, 24 hafta karşılaştırıldığında: Olasılık oranı (%95 GA) = 2,12 (1,30 – 3,46), p-değeri (sınıflandırılmış Cochran-Mantel-Haenszel testi) = 0,002

Genotip 1 ve 4 hastalarında tedavi süresininin 24 haftaya kısaltılmasının düşünülmesi ihtimali NV15942 ve ML17131 çalışmalarında dördüncü haftada hızlı virolojik yanıt veren hastalarda gözlenen kalıcı hızlı virolojik yanıtı dayanarak incelenmiştir (bkz. Tablo 7).

**Tablo 7: HCV hastalarında COPEGUS'un peginterferon alfa-2a ile kombinasyon tedavisi sonrasında genotip 1 ve 4 için dördüncü haftadaki hızlı viral yanıtı bağlı kalıcı virolojik yanıt**

	Çalışma NV15942		Çalışma ML17131
	COPEGUS 1000/1200 mg ve Peginterferon alfa-2a 180 mikrogram 24 hafta	COPEGUS 1000/1200 mg ve Peginterferon alfa-2a 180 mikrogram 48 hafta	COPEGUS 1000/1200 mg ve Peginterferon alfa-2a 180 mikrogram 24 hafta
<b>Genotip 1 HVY</b>	%90 (28/31)	%92 (47/51)	%77 (59/77)
Düşük viral yük	%93 (25/27)	%96 (26/27)	%80 (52/65)
Yüksek viral yük	%75 (3/4)	%88 (21/24)	%58 (7/12)
<b>Genotip 1 HVY olmayan</b>	%24 (21/87)	%43 (95/220)	-
Düşük viral yük	%27 (12/44)	%50 (31/62)	-
Yüksek viral yük	%21 (9/43)	%41 (64/158)	-
<b>Genotip 4 HVY</b>	(5/6)	(5/5)	%92 (22/24)
<b>Genotip 4 HVY olmayan</b>	(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.

Sınırlı olmasına karşın, veriler, tedavi süresinin 24 haftaya düşürülmesinin artan relaps riski ile ilişkili olabileceğini göstermiştir (bkz. Tablo 8).

**Tablo 8: Hızlı virolojik yanıt popülasyonu için tedavi sonunda virolojik yanıtın relapsı**

	Çalışma NV15942		Çalışma NV15801
	COPEGUS 1000/1200 mg ve Peginterferon alfa-2a 180 mikrogram 24 hafta	COPEGUS 1000/1200 mg ve Peginterferon alfa-2a 180 mikrogram 48 hafta	COPEGUS 1000/1200 mg ve Peginterferon alfa-2a 180 mikrogram 48 hafta
<b>Genotip 1 HVY</b>	%6,7 (2/30)	%4,3 (2/47)	%0 (0/24)
Düşük viral yük	%3,8 (1/26)	%0 (0/25)	%0 (0/17)
Yüksek viral yük	%25 (1/4)	%9,1 (2/22)	%0 (0/7)
<b>Genotip 4 HVY</b>	(0/5)	(0/5)	%0 (0/4)

Genotip 2 veya 3 hastalarında tedavi süresinin 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 peginterferon alfa-2a 180 mikrogram subkutan/haftada bir ve 800 mg dozda ribavirin verilmiş ve 16 veya 24 haftalık tedavilere randomize edilmişlerdir. 16 haftalık tedavi (%65), 24 haftalık tedaviye (%76) göre daha düşük kalıcı viral yanıtla sonuçlanmıştır (p <0.0001).

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 edilen kalıcı viral yanıtla yakın olduğunu göstermiştir (bkz. Tablo 9).

**Tablo 9: HCV hastalarında COPEGUS'un peginterferon alfa-2a ile kombinasyon tedavisi sonrasında genotip 2 ve 3 için dördüncü hafta itibari ile hızlı viral yanıtla bağlı ve genel olarak kalıcı virolojik yanıt**

	Çalışma NV17317			
	COPEGUS 800 mg ve Peginterferon alfa-2a 180 mikrogram 16 hafta	COPEGUS 800 mg ve Peginterferon alfa-2a 180 mikrogram 16 hafta	Tedavi farkı %95 GA	p değeri
<b>Genotip 2 veya 3</b>	%65 (443/679)	%76 (478/630)	-10,6% [-%15,5; - %0,06]	P <0,0001
<b>Genotip 2 veya 3 HVY</b>	%82 (378/461)	%90 (370/410)	-%8,2 [-%12,8; - %3,7]	P = 0,0006
Düşük viral yük	%89 (147/166)	%94 (141/150)	-%5,4 [-%12- %0,9]	P = 0,11
Yüksek viral yük	%78 (231/295)	%88 (229/260)	-%9,7 [-%15,9; - %3,6]	P = 0,002

Düşük viral yük = başlangıçta ≤ 800,000 IU/mL;  
 Yüksek viral yük = başlangıçta > 800,000 IU/mL,  
 HVY = 4. hafta itibari ile hızlı viral yanıt (HCV RNA negatif)

Tedavi süresi 16 haftaya düşürüldüğünde COPEGUS'un günlük 800 mg'den yüksek bir dozunun (vücut ağırlığına bağlı olarak 1000/1200 mg/gün gibi) daha yüksek kalıcı viral yanıt oranına yol açıp açmayacağı belli değildir.

Veriler, tedavi süresinin 16 haftaya düşürülmesinin artan relaps riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir (bkz. Tablo 10).

**Tablo 10: Hızlı virolojik yanıtı olan genotip 2 veya 3 hastalarında tedavi sonunda virolojik yanıtın relapsı**

Çalışma NV17317				
	COPEGUS 800 mg ve Peginterferon alfa-2a 180 mikrogram 16 hafta	COPEGUS 800 mg ve Peginterferon alfa-2a 180 mikrogram 16 hafta	Tedavi farkı %95 GA	p değeri
<b>Genotip 2 veya 3 HVY</b>	%15 (67/439)	%6 (23/386)	%9.3 [%5,2 ; %13,6]	P <0,0001
Düşük viral yük	%6 (10/155)	%1 (2/141)	%5 [%0,6 ; %10,3]	P = 0,04
Yüksek viral yük	%20 (57/284)	%9 (21/245)	%11,5 [%5,6 ; %17,4]	P = 0,0002

Önceki Kronik Hepatit C tedavisine yanıtız hastalar

MV17150 çalışmasında, pegile interferon alfa-2b ve ribavirin kombinasyon tedavisine daha önce yanıt vermemiş hastalar 4 farklı tedavi grubuna randomize edilmiştir:

- 12 hafta peginterferon alfa-2a 360 mikrogram/hafta ve bunu takip eden ilave 60 hafta 180 mikrogram/hafta
- 12 hafta peginterferon alfa-2a 360 mikrogram/hafta ve bunu takip eden ilave 36 hafta 180 mikrogram/hafta
- 72 hafta peginterferon alfa-2a 180 mikrogram/hafta
- 48 hafta peginterferon alfa-2a 180 mikrogram/hafta.

Bütün hastalar, peginterferon alfa-2a ile kombinasyon halinde ribavirin (1000 veya 1200mg/gün) almıştır. Tüm tedavi gruplarının 24 hafta tadavisiz takibi yapılmıştır.

Tedavi süresini ve başlangıç dozunun kullanımını değerlendiren çoklu regresyon ve grup analizleri kalıcı virolojik yanıtın elde edilmesi için 72 haftalık tedavi süresini primer faktör olarak belirlemiştir. Tedavi süresi, demografi ve önceki tedaviye en iyi yanıt oranına dayalı olarak kalıcı virolojik yanıt (KVY) için elde edilen farklar Tablo 11'de gösterilmektedir.

**Tablo 11: 12. hafta virolojik yanıt ve peginterferon alfa-2b ve ribavirine yanıt vermeyen, COPEGUS ve peginterferon alfa kombinasyon tedavisi sonrasında 12. haftada virolojik yanıtı olan hastalarda kalıcı virolojik yanıt**

	<b>COPEGUS</b> 1000/1200 mg ve <b>Peginterferon alfa-2a</b> 360/180 veya 180 µg 72 veya 48 hafta (N = 942) <b>12. haftada virolojik yanıtı olan hastalar<sup>a</sup></b>	<b>COPEGUS</b> 1000/1200 mg ve <b>Peginterferon alfa-2a</b> 360/180 veya 180 µg 72 hafta (N = 473) <b>12. haftada virolojik yanıtı olan hastalarda kalıcı virolojik yanıt<sup>b</sup></b>	<b>COPEGUS</b> 1000/1200 mg ve <b>Peginterferon alfa-2a</b> 360/180 veya 180 µg 48 hafta (N = 469) <b>12. haftada virolojik yanıtı olan hastalarda kalıcı virolojik yanıt<sup>b</sup></b>
	<b>(N = 876)</b>	<b>(N = 100)</b>	<b>(N = 57)</b>
<b>Genel</b>	%18 (157/876)	%57 (57/100)	%35 (20/57)
Düşük viral yük	%35 (56/159)	%63 (22/35)	%38 (8/21)
Yüksek viral yük	%14 (97/686)	%54 (34/63)	%32 (11/34)
<b>Genotip 1/4</b>	17% (140/846)	55% (52/94)	%35 (16/46)
Düşük viral yük	35% (54/154)	63% (22/35)	%37 (7/19)
Yüksek viral yük	13% (84/663)	52% (30/58)	%35 (9/26)
<b>Genotip 2/3</b>	%58 (15/26)	(4/5)	(3/10)
Düşük viral yük	(2/5)	-	(1/2)
Yüksek viral yük	(11/19)	(3/4)	(1/7)
<b>Siroz durumu</b>			
Siroz	%8 (19/239)	(6/13)	(3/6)
Siroz olmayan	%22 (137/633)	%59 (51/87)	%34 (17/50)
<b>Önceki tedavi süresince en iyi yanıt</b>			
HCV RNA'da	%28 (34/121)	%68 (15/22)	(6/12)
≥2log <sub>10</sub> 'luk düşüş	%12 (39/323)	%64 (16/25)	(5/14)
<2log <sub>10</sub> 'luk düşüş	%19 (84/432)	%49 (26/53)	%29 (9/31)
En iyi önceki yanıt yok			

Yüksek viral yük = >800.000 IU/mL, düşük viral yük = ≤800.000 IU/mL

<sup>a</sup> 12. haftada viral supresyona ulaşan hastalarda (saptanamayan HCV RNA, <50 IU/mL) 12. haftada virolojik yanıt görüldüğü kabul edilmiştir. 12. haftada HCV RNA sonuçları bulunmayan hastalar analize dahil edilmemiştir.

<sup>b</sup> 12. haftada viral supresyona ulaşan ancak takip sonunda HCV RNA sonuçları bulunmayan hastaların tedaviye yanıt vermediği kabul edilmiştir.

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 fibrozu 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'ya ulaşan hastalar, peginterferon alfa-2a ve COPEGUS ile toplam 48 haftalık tedaviye devam etmiştir ve tedavinin bitiminden itibaren 24 hafta boyunca takip edilmiştir. Kalıcı virolojik yanıtın olasılığı önceki tedavi şekline göre farklılık göstermiştir (bkz. Tablo 12).

**Tablo 12: Yanıt vermeyen popülasyonda önceki tedavi şekline göre HALT-C çalışmasında kalıcı virolojik yanıt**

Önceki tedavi	COPEGUS 1000/1200 mg ve Peginterferon alfa-2a 180 mikrogram 48 hafta
İnterferon	%27 (70/255)
Pegile interferon	%34 (13/38)
İnterferon ve ribavirin	%13 (90/692)
Pegile interferon ve ribavirin	%11 (7/61)

Normal ALT'ye sahip HCV hastaları:

NR16071 çalışmasında, normal ALT değerlerine sahip HCV hastaları 24 veya 48 hafta boyunca günlük 800 mg COPEGUS ve haftalık 180 mikrogram peginterferon alfa-2a alacak ve 24 hafta boyunca tedavisiz takip süresi olacak şekilde veya 72 hafta sürecek tedavisiz kontrol grubuna randomize edilmişlerdir. Bu çalışmanın tedavi gruplarında bildirilen kalıcı virolojik yanıtlar NV15942 çalışmasında ilgili tedavi gruplarından elde edilen sonuçlar ile benzer olmuştur.

Çocuklar ve adolesanlar

Araştırmacı tarafından desteklenen CHIPS çalışmasında, Kronik Hepatit C enfeksiyonu olan 65 çocuk ve adolesan (6-18 yaş), 24 hafta (genotip 2 veya 3) veya 48 hafta (tüm diğer genotipler) süre ile COPEGUS 15 mg/kg/gün ve haftada bir 100 µg/m<sup>2</sup> peginterferon alfa-2a ile tedavi edilmiştir. Preliminer ve sınırlı güvenilirlik verilerine göre, Kronik Hepatit C enfeksiyonu olan yetişkinlerde uygulanan kombinasyonda görülen güvenilirlik profilinden belirgin bir fark olmamıştır. Bununla birlikte, büyüme üzerine olası etki ise bildirilmemiştir. Etkililik sonuçları, yetişkinlerde görülen ile benzer olmuştur.

HIV-HCV koenfeksiyonu olan hastalar

HIV-HCV koenfeksiyonu olan hastalar için genotipe ve tedavi öncesi virolojik yüke göre, COPEGUS ve peginterferon alfa-2a kombinasyon tedavisi ile tedavi edilen hastalarda görülen virolojik yanıtlar Tablo 13'te özetlenmektedir:

**Tablo 13: Genotip ve tedavi öncesi virolojik yüke göre, HIV-HCV koenfeksiyonu olan hastalarda COPEGUS ve peginterferon alfa-2a kombinasyon tedavisi sonrasında elde edilen kalıcı virolojik yanıt**

NR15961 çalışması			
	İnterferon alfa-2a 3 MIU ve COPEGUS 800 mg 48 hafta	Peginterferon alfa-2a 180 mikrogram ve Plasebo 48 hafta	Peginterferon alfa-2a 180 mikrogram ve COPEGUS 800 mg 48 hafta
Tüm hastalar	%12 (33/285)*	%20 (58/286)*	%40 (116/289)*
Genotip 1	%7 (12/171)	%14 (24/175)	%29 (51/176)
Düşük viral yük	%19 (8/42)	%38 (17/45)	%61 (28/46)
Yüksek viral yük	%3 (4/129)	%5 (7/130)	%18 (23/130)
Genotip 2-3	%20 (18/89)	%36 (32/90)	%62 (59/95)
Düşük viral yük	%27 (8/30)	%38 (9/24)	%61 (17/28)
Yüksek viral yük	%17 (10/59)	%35 (23/66)	%63 (42/67)

Yüksek viral yük = >800.000 IU/mL, düşük viral yük = ≤800.000 IU/mL

\* Peginterferon alfa-2a 180 mikrogram ve COPEGUS 800 mg ile interferon alfa-2a 3 MIU ve COPEGUS 800 mg karşılaştırıldığında: Risk oranı (%95 GA) = 5,40 (3,42 ila 8,54), p-değeri (sınıflandırılmış Cochran-Mantel-Haenszel testi) = <0,0001; peginterferon alfa-2a 180 mikrogram ve COPEGUS 800 mg ile peginterferon alfa-2a 180 mikrogram karşılaştırıldığında: Risk oranı (%95 GA) = 2,89 (1,93 ila 4,32), p-değeri (sınıflandırılmış Cochran-Mantel-Haenszel testi) = 0,0001; interferon alfa-2a 3 MIU ve COPEGUS 800 mg ile peginterferon alfa-2a180 mikrogram karşılaştırıldığında: Risk oranı (%95 GA) = 0,53 (0,33 ila 0,85), p-değeri (sınıflandırılmış Cochran-Mantel-Haenszel testi) = 0,0084.

HCV genotip 1 ve HIV ile koenfekte olan hastalarda yapılan NV18209 çalışması, 48 hafta süresince peginterferon alfa-2a 180 mikrogram/hafta ve günlük COPEGUS 800 mg veya 1000 mg (<75 kg)/1200 mg (≥75 kg) kullanılarak yapılan tedaviyi karşılaştırmıştır. Çalışma, etkililik endişeleri nedeniyle yapılmamıştır. Her iki COPEGUS grubundaki güvenlilik profilleri peginterferon alfa-2a ve COPEGUS kombinasyon tedavisinin bilinen güvenlilik profili ile uyumlu olmuştur ve yüksek dozlu COPEGUS grubunda görülen anemide hafif artış dışında anlamlı bir fark göstermemiştir.

### Interferon alfa-2a ve ribavirin kombinasyonu

Virolojik, biyokimyasal ve histolojik olarak kanıtlanmış Kronik Hepatit C'si olan, naif (daha önceden tedavi görmemiş) ve nüks görülen hastalarda yapılan klinik çalışmalarda tek başına kullanılan interferon alfa-2a'nın terapötik etkisi, oral ribavirin ile kombinasyon halinde kullanımıyla karşılaştırılmıştır. Tedavi bitiminden altı ay sonra kalıcı biyokimyasal ve virolojik viral yanıt ve histolojik iyileşme değerlendirilmiştir.

Nüks görülen hastalarda (M23136; N=99) kalıcı virolojik ve biyokimyasal yanıtta istatistiksel olarak anlamlı derecede 10 kat artış (%4'ten %43'e; p<0,01) görülmüştür. 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 ehine olmuştur. 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 ve kombinasyon; %6 ve %48, p< 0,04) bildirilmiştir.

## **5.2. Farmakokinetik Özellikler**

### **Genel özellikler**

#### *Emilim*

Ribavirin tek doz oral yolla COPEGUS alımının ardından hızla emilir (medyan  $T_{maks}$  = 1-2 saat). COPEGUS'un tek dozunu takiben ribavirinin ortalama terminal evre yarılanma ömrü 140-160 saat aralığındadır. Ribavirin, literatür bilgilerine göre, yüksek oranda emilir. Ancak mutlak biyoyararlanım, olasılıkla ilk geçiş metabolizmasına bağlı olarak, yaklaşık %45-65'tir. Tek doz 200-1200 mg ribavirin sonrasında doz ile  $EAA_{if}$  arasında lineere yakın bir ilişki vardır.

#### *Dağılım*

COPEGUS uygulamasını takiben dağılım hacmi yaklaşık 4500 litredir. Ribavirin plazma proteinlerine bağlanmaz. 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 ≤%25'lik bireysel değişkenlik) göstermiştir.

Ribavirinin plazma dışı kompartmanlara geçişi en yaygın olarak kırmızı hücrelerde çalışılmıştır ve öncelikle e<sub>s</sub>-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.

### *Biyotransformasyon*

Ribavirinin iki metabolizma yolu vardır: 1) Geri dönüşlü fosforilasyon yolu 2) Triazol karboksiasit metaboliti oluşturacak şekilde deribozilasyon ve amid hidrolizini içeren yıkıcı yol.

Literatür bilgilerine göre çoklu doza bağlı olarak, ribavirin plazmada yaygın olarak tek doz EAA<sub>12s</sub>'nin 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*

Radyolojik olarak işaretlenmiş ribavirin dozunun yaklaşık %10'u feçes ile atılır. 600 mg tek doz COPEGUS alımı ardından görülen ortalama klerens 22-29 litre/saat arasındadır. Hem ribavirin hem de triazol karboksiamid ve triazol karboksilik asit metabolitleri böbreklerden atılır. Dozun kesilmesine bağlı olarak yarılanma ömrü yaklaşık 300 saattir ve bu durum olasılıkla plazma dışı kompartmanlardan yavaş eliminasyonunu yansıtmaktadır.

### *Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum*

#### *Besin etkisi:*

600 mg tek oral doz COPEGUS'un biyoyararlanımı yağlı yemek ile birlikte alındığında yüksek oranda artmıştır. COPEGUS, yüksek yağlı kahvaltı ile alındığında, perhiz durumunda alınmasına kıyasla, ribavirin maruz kalma parametreleri EAA<sub>(0-192s)</sub> ve C<sub>maks</sub> sırasıyla %42 ve %66 artmıştır. Bu tek doz çalışmasından elde edilen bulguların klinik ile ilişkisi bilinmemektedir. Yiyecek ile birlikte çoklu doz 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 yemek ile birlikte alınması önerilmektedir.

### *Hastalardaki karakteristik özellikler:*

#### *Böbrek yetmezliği olan hastalar*

Kronik hemodiyaliz alan son evre böbrek hastalığı (SEBH) olan hastalar dahil olmak üzere, kreatinin klerensi <50 mL/dakika olan hastalarda ribavirinin klerensi azalmıştır ve normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda bulunan değer yaklaşık %30'unu göstermiştir. Kronik hemodiyaliz almayan orta seviyede veya ciddi böbrek yetmezliği olan (kreatinin klerensi <50 mL/dakika) 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 %20 ila %30 daha yüksek bulunmuştur. Kronik hemodiyaliz alan ve son evre böbrek hastalığı (SEBH) olan hastalar, günlük 200 mg COPEGUS dozunu tolere etmiştir ve ortalama ribavirin maruz kalımı (EAA), günlük 1000 veya

1200 mg COPEGUS kullanan normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda bulunan görülen değerden%20 daha düşük bulunmuştur (bkz. Bölüm 4.2). Plazma ribavirini, yaklaşık %50'lik ekstraksiyon oranı ile hemodiyaliz yoluyla atılmıştır ancak COPEGUS'un yüksek dağılım hacmi nedeniyle anlamlı miktarı vücuttan hemodiyaliz ile atılmamıştır. Bu çalışmada orta ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda advers reaksiyonlarda artış görülmüştür.

Farmakokinetik model ve simülasyona dayanarak, önemli böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması tavsiye edilmektedir (bkz. Bölüm 4.2). Bu ayarlanmış dozların, COPEGUS kullanan normal böbrek fonksiyonlu hastalarda görülen plazma dağılımı ile kıyaslanabilir plazma dağılımı göstermesi beklenmektedir. Tavsiye edilen dozların çoğu PK modellemesi ve simülasyonundan elde edilmiştir ve klinik araştırmalarda çalışılmamıştır.

#### *Karaciğer yetmezliği olan hastalar*

Ribavirinin tek doz farmakokinetiği, normal kontroller ile karşılaştırıldığında, hafif, orta ya da ağır derece karaciğer disfonksiyonu (Child-Pugh Sınıflandırması A,B veya C) olan hastalarda benzerdir.

#### *Geriatrik popülasyon*

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

#### *Pediyatrik popülasyon:*

Bu popülasyon için kombinasyon halinde COPEGUS ile endike olan ilaçların ürün bilgilerine bakınız.

COPEGUS'un farmakokinetik analizleri 18 yaşın altındaki hastalarda değerlendirilmemiştir.

#### *Popülasyon farmakokinetiği*

Beş klinik çalışmadaki plazma konsantrasyonu değerleri kullanılarak popülasyon farmakokinetiği çalışması gerçekleştirilmiştir. Vücut ağırlığı ve ırk, klerens modelinde istatistiksel olarak anlamlı eş değişkenler olurken, sadece vücut ağırlığının etkisi klinik olarak anlamdı olmuştur. Klerens, vücut ağırlığının bir fonksiyonu olarak artmıştır ve 44 ila 155 kg'lık vücut ağırlığında 17,7'dan 24,8 L/s'ye kadar değişmesi beklenmektedir. Kreatinin klerensi (34 ml/dk kadar düşükse) ribavirin klerensini etkilememiştir.

#### *Seminal sıvıya geçiş*

Ribavirinin seminal geçişi araştırılmıştır. Seminal sıvıdaki ribavirin konsantrasyonu, serumdakine göre yaklaşık iki kat daha yüksektir. Bunun yanında, ribavirin ile tedavi edilen hasta ile cinsel ilişkiye girdikten sonra kadın partnerinin ribavirin maruz kalımı hesaplanmış ve ribavirin plazma konsantrasyonları ile karşılaştırıldığında son derece sınırlı olmuştur.



### 5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Yeterli çalışmanın gerçekleştirildiği tüm hayvan türlerinde, insanlar için önerilen dozun oldukça altındaki dozlarda, ribavirin embriyotoksik ve/veya teratojeniktir. Kafatası, damak, göz, dişeti, kaburgalar, iskelet ve gastrointestinal sistemde malformasyonlar tespit edilmiştir. Teratojenik etkilerin sıklığı ve ciddiyeti dozun yükselmesiyle artmıştır. Fetüsün ve yavrunun sağkalımı azalmıştır.

Eritrositler köpek ve maymunların dahil olduğu hayvan çalışmalarında ribavirin için toksisitenin primer hedefidir. Doza başladıktan kısa bir süre sonra anemi görülür, ancak tedavinin kesilmesinden sonra hızla düzelir. 160 mg/kg/gün dozu ile yapılan subkronik çalışmada sadece farelerde hipoplastik anemi görülmüştür.

Kemirgenlerde ve köpeklerde ribavirin ile yapılan tekrarlayan doz toksisite çalışmalarında lökosit ve/veya lenfosit sayılarında azalma tespit edilmiştir. Bu azalma, subkronik çalışmada ribavirin verilen maymunlarda kısa süreli olmuştur. Sıçanlarda yapılan tekrarlayan doz toksisite çalışmaları, timik lenfoid deplesyonu ve/veya dalağın timus bağımlı bölgelerinin (periarteriyel lenfoid kılıflar, beyaz pulpalar) ve mezenterik lenf düğümlerinin deplesyonu sonuçları göstermiştir. Köpeklerin ribavirin ile tekrarlayan dozunu takiben duodenumun intestinal kriptlerinde dilatasyon/nekroz artışı ile birlikte kronik ince bağırsak iltihabı ve ileum erozyonu görülmüştür.

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

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 durum sıçanlarda eğer mutasyon görülürse bunların erkek gametlerden geçmediğini göstermektedir. Ribavirin, insanlar için potansiyel bir karsinojendir.

Ribavirin ve peginterferon alfa-2a'nın kombinasyon halinde kullanımı maymunlarda beklenmedik bir toksisiteye yol açmamıştır. Tedaviye bağlı majör değişiklik geri dönüşlü olan hafif ila orta derece şiddette anemi olmuştur. Bu aneminin derecesinin iki ilacın tek başına neden oldukları anemiden daha ciddi olduğu görülmüştür.

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

### 6.1. Yardımcı maddelerin listesi

#### Tablet çekirdeği:

Prejelatinize mısır nişastası  
Sodyum nişasta glikolat (Tip A)  
Mikrokristalize selüloz  
Mısır nişastası  
Magnezyum stearat

#### Film kaplama:

Hipromelloz

Talk  
Titanyum dioksit (E171)  
Demir oksit sarı (E172)  
Demir oksit kırmızı (E172)  
Etülselüloz sulu dispersiyonu  
Triasetin

## **6.2. Geçimsizlikler**

Uygulanabilir değildir.

## **6.3. Raf ömrü**

48 ay

## **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

30 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

## **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

14 ve 56 adet, kutuda, vida kapaklı HDPE şişede

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

Özel bir gereklilik yoktur.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Roche Müstahzarları Sanayi Anonim Şirketi,  
Uniq İstanbul  
Ayazağa Cad. No:4  
D/101 Maslak 34396  
Sarıyer- İstanbul  
Telefon: (0212) 366 90 00  
Faks: (0 212) 285 22 00

## **8. RUHSAT NUMARASI**

127/60

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 18.05.2009  
Ruhsat yenileme tarihi: -

## **10. KÜB’NİN YENİLENME TARİHİ**