

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

COPEGUS® 200 mg

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 filmom obložena tableta sadržava 200 mg ribavirina. Za pomoćne tvari vidjeti 6.1

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložene tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Copegus je indiciran za liječenje kroničnog hepatitisa C i smije se upotrebljavati samo kao dio kombiniranog liječenja peginterferonom alfa-2a ili interferonom alfa-2a. Monoterapija Copegusom nije dozvoljena. Kombinacija Copegusa s peginterferonom alfa-2a ili interferonom alfa-2a indicirana je u odraslih bolesnika s povišenim transaminazama i pozitivnim serumskim HCV-RNK, uključujući i bolesnike s kompenziranom cirozom. Kombinirano liječenje indicirano je u bolesnika koji se liječe prvi put, kao i u bolesnika koji su već liječeni interferonom alfa, ali je nakon završetka terapije došlo do recidiva bolesti.

Za detaljnije informacije o peginterferonu alfa-2a ili interferonu alfa-2a pogledajte Sažetak o svojstvima lijeka za svaki od navedenih lijekova.

4.2 Doziranje i način davanja

Liječenje indicira i nadzire liječnik specijalist za liječenje kroničnog hepatitisa C.

Način davanja

Copegus tablete uzimaju se oralno, podijeljeno u dvije dnevne doze (ujutro i navečer) s hranom. Tablete se ne smiju lomiti niti drobiti. Budući da je ribavirin potencijalni teratogen, oštećenim tabletama treba rukovati oprezno.

Doziranje

Copegus se upotrebljava u kombinaciji s peginterferonom alfa-2a ili interferonom alfa-2a. Točno doziranje i trajanje liječenja ovisi o upotrebljavanom interferonskom lijeku.

Detaljnije informacije o doziranju i trajanju liječenja kod primjene Copegusa u kombinaciji s peginterferonom alfa-2a ili interferonom alfa-2a potražite u Sažetku svakog od navedenih lijekova.

Doziranje u kombinaciji s peginterferonom alfa-2a

Doziranje Preporučena doza Copegusa u kombinaciji s otopinom peginterferonom alfa-2a za parenteralnu primjenu ovisi o virusnom genotipu i tjelesnoj težini bolesnika (vidjeti Tablicu 1).

Trajanje liječenja

Trajanje kombinirane terapije peginterferonom alfa-2a ovisi o virusnom genotipu. Bolesnici zaraženi HCV-om genotipa 1 trebaju primati terapiju 48 tjedana, neovisno o količini virusa. Bolesnici zaraženi HCV-om genotipa 2/3 trebaju primati terapiju 24 tjedna, neovisno o količini virusa (vidjeti Tablicu 1).

Genotip	Dnevna doza Copegusa	Trajanje liječenja	Broj 200 mg tableta
Genotip 1	<75 kg = 1000 mg	48 tjedana	5 (2 ujutro, 3 navečer)
	≥75 kg = 1200 mg	48 tjedana	6 (3 ujutro, 3 navečer)
Genotip 2/3	800 mg	24 tjedna	4 (2 ujutro, 2 navečer)

Općenito je bolesnike zaražene genotipom 4 teško liječiti, a rezultati ograničenog broja istraživanja (49 ispitanih bolesnika) ukazuju na doziranje kompatibilno s doziranjem u bolesnika zaraženih genotipom 1. Pri donošenju odluke o trajanju liječenja u obzir se trebaju uzeti i dodatni faktori. Za bolesnike zaražene genotipom 5 ili 6 također treba uzeti u obzir ovaj način doziranja.

Predvidljivost reakcije i izostanka reakcije

Dokazano je da se kao pokazatelj trajnog odgovora javlja rana virološka reakcija do 12 tjedna, definirana kao smanjenje količine virusa za 2 log ili neodrediva razina HCV RNK (vidjeti Tablicu 2).

Tablica 2. Prediktivna vrijednost virološke reakcije nakon 12 tjedana preporučenog načina doziranja tijekom kombinirane terapije Copegusom i pegiliranim interferonom

Genotip	Negativno			Pozitivno		
	Bez reakcije do 12. tjedna	Bez trajne reakcije	Prediktivna vrijednost	Reakcija do 12. tjedna	Trajna reakcija	Prediktivna vrijednost
Genotip 1 (N=569)	102	97	95% (97/102)	467	271	58% (271/467)
Genotip 2 i 3 (N=96)	3	3	100% (3/3)	93	81	87% (81/93)

Doziranje u kombinaciji s interferonom alfa-2a

Doziranje Preporučena doza Copegusa u kombinaciji s interferonom alfa-2a za parenteralnu primjenu ovisi o virusnom genotipu i tjelesnoj težini bolesnika (vidjeti Tablicu 3).

Trajanje liječenja Bolesnici trebaju kombiniranu terapiju interferonom alfa-2a primati barem šest mjeseci. Bolesnici zaraženi infekcijama HCV-a genotipa 1 kombiniranu terapiju trebaju primati 48 tjedana. Kod bolesnika zaraženih HCV-om drugih genotipova odluka o produljenju terapije na 48 tjedana donosi se obzirom na druge prognostičke faktore (kao što su velika količina virusa na početku liječenja, muški spol, starost veća od 40 godina i dokaz o premoštavajućoj fibrozi).

Tablica 3. Preporučene doze Copegusa u kombinaciji s Interferonom alfa-2a

Težina bolesnika (kg)	Dnevna doza Copegusa	Trajanje liječenja	Broj tableta od 200 mg
<75	1000 mg	24 ili 48 tjedana	5 (2 ujutro, 3 navečer)
>75	1200 mg	24 ili 48 tjedana	6 (3 ujutro, 3 navečer)

Prilagodba doze u slučaju nuspojava

Detaljnije informacije o promjenama doza i prekidu liječenja peginterferonom alfa-2a ili interferonom alfa-2a potražite u Sažetku svakog od navedenih lijekova. Ako se tijekom terapije Copegusom i peginterferonom alfa-2a ili interferonom alfa-2a jave ozbiljne nuspojave ili se razviju poremećaji laboratorijskih vrijednosti, treba prilagoditi doze svakog lijeka sve dok nuspojave ne prestanu. Smjernice za prilagodbu doza razvijene su tijekom kliničkih testiranja (vidjeti Tablicu 4, Smjernice za prilagodbu doziranja za liječenje anemije nastale zbog terapije Copegusom). Ako i nakon prilagodbe doze ostaje nepodnošenje, potrebno je razmotriti prekid terapije Copegusom ili Copegusom u kombinaciji s peginterferonom alfa-2a ili interferonom alfa-2a.

Tablica 4. Smjernice za prilagodbu doziranja za liječenje anemije nastale zbog terapije Copegusom

Laboratorijske vrijednosti	Smanjiti samo dozu Copegusa na 600 mg/dnevno* u slučaju da:	Prekinuti upotrebu Copegusa u slučaju da:**
Hemoglobin kod bolesnika bez srčanih oboljenja	<10 g/dl	<8,5 g/dl
Hemoglobin: Bolesnici sa stabilnim srčanim oboljenjima	>2 g/dl smanjenje hemoglobina u trajanju od 4 tjedna tijekom provođenja terapije (trajno smanjenje doze)	<12 g/dl usprkos primanju smanjene doze lijeka tijekom 4 tjedna

* Bolesnici kojima je doza Copegusa smanjena na 600 mg dnevno uzimaju jednu tabletu od 200 mg ujutro i dvije tablete od 200 mg navečer.

** Ako se anemija povuče, može se ponovno početi terapija Copegusom u dozi od 600 mg dnevno, a potom dozu povećati do 800 mg dnevno pod kontrolom ordinirajućeg liječnika. Međutim, vraćanje na više doze se ne preporuča.

Posebni slučajevi

Upotreba kod bolesnika s oštećenjem bubrega: Preporučeni načini doziranja ribavirina (prilagođeni prema tjelesnoj težini od barem 75 kg) kod bolesnika s oštećenjem bubrega uzrokuju značajan porast koncentracije ribavirina u plazmi. Preporuka za promjenu doze lijeka temelji se samo na nepotpunim podacima o sigurnosti i učinkovitosti ribavirina kod bolesnika sa serumskim kreatininom > 2 mg/dl ili klirensom kreatinina < 50 ml/min, bez obzira jesu li ili nisu na hemodijalizi. Zbog toga se ribavirin kod takvih bolesnika treba primjenjivati samo u slučaju prijekne potrebe. Terapija se započinje (ili nastavlja, ukoliko se oštećenje bubrega javilo tijekom terapije) uz veliki oprez i intenzivno praćenje koncentracija hemoglobina, a u slučaju potrebe, terapiju je potrebno korigirati tijekom liječenja. (vidjeti 4.4 Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri uporabi i 5.2 Farmakokinetička svojstva).

Upotreba kod bolesnika s oštećenjem jetre: Nije dokazana farmakokinetička interakcija između ribavirina i jetrenih funkcija (vidjeti 5.2 Farmakokinetička svojstva). Zbog toga kod liječenja bolesnika s oštećenjem jetre nije potrebna prilagodba doze Copegusa. Upotreba peginterferona alfa-2a i interferona alfa-2a kontraindicirana je kod bolesnika s dekompenziranom cirozom i ostalim oblicima teških oštećenja jetre.

Upotreba kod bolesnika starijih od 65 godina: Čini se da ne postoji značajniji utjecaj dobi na farmakokinetiku ribavirina. No kao i kod mlađih bolesnika, prije primjene Copegusa potrebno je ispitati bubrežnu funkciju.

Upotreba kod bolesnika mlađih od 18 godina: Sigurnost i učinkovitost ribavirina u kombinaciji s peginterferonom alfa-2a i interferonom alfa-2a kod ovakvih bolesnika još nije u potpunosti ispitana. Liječenje Copegusom ne preporučuje se za djecu i adolescente mlađe od 18 godina.

4.3 Kontraindikacije

Za kontraindikacije vezane uz peginterferon alfa-2a ili interferon alfa-2a vidjeti Sažetak o tim lijekovima.

- povećana osjetljivost na ribavirin ili bilo koju pomoćnu tvar.
- trudnice (vidjeti 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi). Copegus se ne smije prepisati sve dok se neposredno prije početka terapije ne potvrdi negativan test trudnoće.
- dojilje (vidjeti 4.6 Trudnoća i dojenje).
- teška srčana oboljenja u anamnezi, uključujući i nestabilna i nekontrolirana srčana oboljenja, unazad šest mjeseci.
- teški poremećaji jetrene funkcije ili dekompenzirana jetrena ciroza.
- hemoglobinopatije (npr. talasemija, anemija srpastih stanica).

4.4 Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri uporabi

Detaljnije informacije o posebnim upozorenjima i mjerama opreza pri upotrebi peginterferona alfa 2a ili interferona alfa-2a potražite u Sažetku svakog od navedenih lijekova.

U svih bolesnika uključenih u studije ispitivanja kroničnog hepatitisa C prethodno je bila izvedena biopsija, ali u nekim slučajevima (npr. kod bolesnika s genotipom 2 ili 3) liječenje je moguće provesti i bez histološke potvrde. Prije započinjanja liječenja u obzir treba uzeti aktualne terapijske smjernice, kao i eventualnu potrebu za izvođenjem biopsije jetre.

Temeljem kliničkih testiranja, upotreba ribavirina u obliku monoterapije nije učinkovita i Copegus se ne smije upotrebljavati zasebno.

Teratogeni učinak: Vidjeti 4.6 Trudnoća i dojenje.

Prije početka provođenja terapije ribavirinom liječnik mora detaljno informirati bolesnika o teratogenim učincima ribavirina, nužnosti primjene učinkovite i stalne kontracepcije te mogućnosti neučinkovitosti kontracepcije i posljedične trudnoće tijekom liječenja ribavirinom.

Karcinogenost: U nekim in vivo i in vitro genotoksičnim ispitivanjima utvrđeno je da je ribavirin mutagen. Potencijalni karcinogeni učinak ribavirina ne može se isključiti (vidjeti 5.3 Pretklinički podaci o neškodljivosti).

Hemoliza i kardiovaskularni sustav: Snižanje razine hemoglobina do <10 g/dl primijećeno je u najviše 15% bolesnika liječenih s Copegusom od 1000/1200 miligrama u kombinaciji s peginterferonom alfa-2a tijekom 48 tjedana, te u najviše 19% bolesnika liječenih Copegusom u kombinaciji s interferonom alfa-2a. Kad je Copegus od 800 miligrama kombiniran s peginterferonom alfa-2a tijekom 24 tjedna, kod 3% bolesnika došlo je do sniženja razine hemoglobina do <10 g/dl. Iako ribavirin nema izravan kardiovaskularni učinak, anemija vezana uz Copegus može uzrokovati pogoršanje srčane funkcije ili pogoršanje simptoma koronarne bolesti, ili oboje. Zbog toga se kod bolesnika sa srčanim oboljenjima u anamnezi, Copegus mora primjenjivati s povećanim oprezom. Srčani status mora se odrediti prije početka terapije i klinički pratiti tijekom liječenja, u slučaju bilo kakvog pogoršanja prekinuti terapiju (vidjeti 4.2 Doziranje i način davanja). Bolesnici s kongestivnim srčanim zatajenjem u anamnezi, miokardialnim infarktom i/ili ranijim ili aktualnim aritmijskim poremećajima, moraju se pažljivo pratiti. Preporuča se u bolesnika sa srčanim poremećajima prije i tijekom terapijskog tretmana učiniti elektrokardiogram. Srčana aritmija (uglavnom supraventrikularna) obično reagira na konvencionalnu terapiju, ali može zahtijevati i prekid terapije.

Akutna preosjetljivost: Ako se pojavi akutna preosjetljivost (npr. urtikarija, angioedem, bronhokonstrikcija, anafilaksa), mora se trenutno ukinuti upotreba Copegusa i primijeniti odgovarajuća medicinska terapija. Kratkotrajan osip ne zahtijeva prekid liječenja.

Jetrene funkcije: Kod bolesnika kod kojih se tijekom liječenja razvije dekompenzacija jetre, treba prekinuti primjenu Copegusa u kombinaciji s peginterferonom alfa-2a ili interferonom alfa-2a. U slučaju progresivnog i klinički značajnog porasta ALT, prisutnog unatoč smanjenju doze ili povezanog s porastom razine direktnog bilirubina, terapija se mora prekinuti.

Središnji živčani sustav (SŽS): Kod nekih su bolesnika tijekom liječenja kombiniranom terapijom Copegusa i peginterferona alfa-2a ili interferona alfa-2a primijećeni ozbiljni utjecaji na SŽS, posebice depresija, samoubilačke sklonosti i samoubojstvo. Ostali utjecaji na SŽS, uključujući agresivno ponašanje, zbunjenost i promjenu mentalnog statusa, primijećeni su tijekom primjene interferona alfa-2a. Ako se kod bolesnika pojave problemi SŽS-a, uključujući i kliničku depresiju, preporuča se da bolesnika pažljivo prati liječnik koji je prepisao terapiju. Ako se takvi simptomi pojave, liječnik mora biti svjestan potencijalne ozbiljnosti situacije i mogućih neželjenih učinaka. Ako simptomi ustraju ili se pogoršaju, prekinite terapiju i Copegusom i peginterferonom alfa-2a ili interferonom alfa-2a.

Oštećenja bubrega: Farmakokinetička svojstva ribavirina mijenjaju se kod bolesnika s poremećajem rada bubrega nastalog uslijed smanjenja klirensa (vidjeti 5.2 Farmakokinetička svojstva). Zbog toga se preporuča ispitivanje bubrežne funkcije svih bolesnika prije početka provođenja terapije Copegusom, po mogućnosti uz procjenu klirensa kreatinina. Kod bolesnika čiji je serumski kreatinin >2 mg/dl ili klirens kreatinina <50 ml/min, pri preporučenom načinu doziranja uočen je značajan porast koncentracije ribavirina u plazmi. Podaci o sigurnosti i učinkovitosti Copegusa kod takvih bolesnika nedostadni su za podupiranje preporuka za promjenu terapijske doze. Kod takvih se bolesnika terapija Copegusom ne smije započinjati (ili nastaviti, ako oštećenje bubrega nastane tijekom liječenja), bez obzira bili oni na hemodijalizi ili ne, osim u slučaju prijekne potrebe. Potreban je veliki oprez. Koncentraciju hemoglobina tijekom liječenja treba intenzivno pratiti te po potrebi dozu korigirati tijekom liječenja.(vidjeti 4.2. Doziranje i način davanja i 5.2 Farmakokinetička svojstva).

HIV/HCV koinfekcija: Bolesnici oboljeli od kroničnog hepatitisa C i koinficirani HIV-om, a koji primaju visokoaktivnu antiretroviralnu terapiju (HAART), izloženi su povećanom riziku od razvoja teških nuspojava (npr. laktične acidoze, periferne neuropatije, pankreatitisa, dekompenzacije jetre kod HIV/HCV bolesnika s cirozom). Stoga je pri dodavanju peginterferona alfa-2a i Copegusa HAART terapiji potreban oprez. (vidjeti 4.5 Interakcija s drugim lijekovima ili drugi oblici interakcija).

Laboratorijska ispitivanja: Prije primjene terapije je kod svih bolesnika potrebno provesti standardnu hematološku i biokemijsku analizu krvi (kompletna krvna slika [KKS], broj trombocita, elektroliti, serumski kreatinin, jetrene probe, mokraćna kiselina). Prihvatljive početne vrijednosti koje mogu poslužiti kao smjernice prije početka provođenja terapije Copegusom u kombinaciji s peginterferonom alfa-2a ili interferonom alfa-2a:

Hemoglobin	≥ 12 g/dl (žene); ≥ 13 g/dl (muškarci)
Trombociti	≥ 90000/mm ³
Neutrofil	≥ 1500/mm ³

Laboratorijske procjene potrebno je provesti u 2. i 4. tjednu primjene terapije te periodično nakon toga prema

kliničkim indikacijama.

Za reproduktivno sposobne žene: Bolesnice se moraju rutinski podvrgavati testu trudnoće svaki mjesec tijekom terapije, kao i 6 mjeseci nakon završetka. Partnerice bolesnika koji primaju terapiju moraju se rutinski podvrgavati testu trudnoće svaki mjesec tijekom terapije, kao i 6 mjeseci nakon završetka. Uslijed hemolize količina mokraćne kiseline može porasti kod terapije Copegusom te zbog toga treba pažljivo pratiti stanje predisponiranih bolesnika da ne bi došlo do razvoja gihta.

4.5 Interakcija s drugim lijekovima ili drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcije provedena su s ribavirinom u kombinaciji s peginterferonom alfa-2a, interferonom alfa-2b i antacidima. Koncentracije ribavirina podjednake su kad se primjenjuje pojedinačno ili uz interferon alfa-2b ili peginterferon alfa-2a. Potencijalne interakcije moguće su tijekom prva 2 mjeseca (5 poluživota ribavirina) nakon prekida terapije Copegusom zbog dugog trajanja poluživota. Rezultati in vitro ispitivanja u kojima su upotrijebljeni preparati mikrosoma ljudske i štakorske jetre ne indiciraju metabolizam ribavirina posredstvom citokrom P450 enzima. Ribavirin ne inhibira citokrom P450 enzime. U ispitivanjima toksičnosti ne postoje dokazi da ribavirin inducira jetrene enzime. Zbog toga postoji minimalna mogućnost za pojavu interakcija temeljenih na P450 enzimu.

Antacid: Bioraspoloživost ribavirina od 600 miligrama smanjena je uslijed zajedničke primjene s antacidom koji sadržava magnezij, aluminij i meticone; AUCt_f umanjena 14%. Postoji mogućnost da se smanjena bioraspoloživost u ovom ispitivanju pojavila uslijed odgođenog prijenosa ribavirina ili promijenjene pH vrijednosti. Ta se interakcija ne smatra klinički značajnom.

Nukleozid analozi: Dokazano je da ribavirin in vitro sprječava fosforilaciju zidovudina i stavudina. Klinička važnost tih otkrića nije poznata. Međutim, ta in vitro otkrića otvaraju mogućnost da istovremena upotreba Copegusa sa zidovudinom ili stavudinom može dovesti do povećanja viremije HIV-a u plazmi. Zbog toga se preporuča da se kod bolesnika istovremeno liječenih Copegusom i jednim od ta dva lijeka pažljivo prate razine HIV RNK u plazmi. Ako razine HIV RNK rastu, mora se razmotriti zajednička upotreba Copegusa i inhibitora reverzne transkriptaze.

Didanozin (ddI): Povećanjem nastajanja aktivnog anabolita trifosfata (ddATP) ribavirin je potencirao anti-retrovirusni učinak didanozina (ddI) in vitro i u životinjama. To zapažanje također ukazuje na mogućnost da istovremena primjena ribavirina i ddI-a povećava rizik od pojave nuspojava vezanih uz ddI (kao što su periferna neuropatija, pankreatitis i steatoza jetre s laktičnom acidozom). Iako je klinička važnost tih otkrića još nepoznata, jedno ispitivanje primjene ribavirina i ddI-a provedeno kod bolesnika oboljelih od HIV-a nije rezultiralo daljnjim smanjenjem viremije niti povećanjem broja nuspojava. Istovremena primjena ribavirina nije značajno utjecala na farmakokinetiku plazme ddI-a, iako intracelularni ddATP nije mjereno.

4.6 Trudnoća i dojenje

Pretklinički podaci: Kod svih životinjskih vrsta među kojima je provedeno odgovarajuće ispitivanje dokazan je značajan teratogeni potencijal i/ili mogućnost povećane smrtnosti embrija, koja se pojavila već pri dozama mnogo manjim od doza preporučenih za primjenu. Primijećene su deformacije lubanje, nepca, oka, čeljusti, udova, kostura i probavnog trakta. Pojava i težina teratogenih učinaka povećavala se s porastom doze ribavirina. Stopa preživljavanja zametaka i potomaka je smanjena.

Bolesnice: Trudnice ne smiju upotrebljavati Copegus (vidjeti 4.3 Kontraindikacije i 4.4 Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri uporabi). Tijekom provođenja terapije potrebno je izbjegavati trudnoću. Terapija Copegusom ne smije se započeti sve dok se neposredno prije njezinog početka ne potvrdi negativan test trudnoće. Niti jedan način kontraceptivne zaštite nije u potpunosti siguran. Zaključak je da je stoga izuzetno važno da reproduktivno sposobne žene i njihovi partneri tijekom provođenja terapije i još 6 mjeseci po njezinom završetku, upotrebljavaju 2 načina kontracepcije istovremeno; tijekom tog vremena potrebno je provoditi rutinske mjesečne testove trudnoće. Ako tijekom provođenja terapije ili 6 mjeseci po završetku iste bolesnica ipak zatrudni, potrebno joj je obratiti pažnju na značajan teratogeni učinak ribavirina na zametak.

Bolesnici i njihove partnerice: Kod partnerica bolesnika koji primaju Copegus potrebno je svakako izbjegavati trudnoću. Ribavirin se nakuplja unutar stanica i jako se sporo eliminira iz organizma. U ispitivanjima provedenim na životinjama ustanovljeno je da ribavirin uzrokuje promjene sjemene tekućine već pri dozama manjima od kliničke doze. Nepoznato je da li bi ribavirin sadržan u spermijima svojim poznatim teratogenim učinkom utjecao na oplodnju jajne stanice. Zbog toga je bolesnicima i njihovim reproduktivno sposobnim partnericama potrebno savjetovati da tijekom provođenja terapije Copegusom i još 6 mjeseci po završetku iste, upotrebljavaju 2 načina kontracepcije istovremeno. Prije započinjanja s terapijom, test trudnoće mora biti negativan. Muškarcima čije su partnerice trudne mora se preporučiti upotreba kondoma, kako bi se smanjila mogućnost prijenosa ribavirina partnerici.

Dojenje: Nije poznato izlučuje li se ribavirin u ljudsko mlijeko. Zbog mogućih nuspojava kod dojenčadi, dojenje se mora prekinuti prije početka provođenja terapije.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima

Copegus ima neznatan ili nikakav učinak, ali bi utjecati mogli peginterferon alfa-2a ili interferon alfa-2a koji se upotrebljavaju u kombiniranom liječenju. Zbog toga bolesnike kod kojih se tijekom provođenja terapije pojave umor, pospanost ili smetenost treba upozoriti da izbjegavaju upravljanje motornim vozilima ili strojevima.

4.8 Nuspojave

Za nuspojave vezane uz peginterferon alfa-2a ili interferon alfa-2a vidjeti Sažetak o tim lijekovima.

Najčešće prijavljivane nuspojave Copegusa u kombinaciji s peginterferonom alfa-2a od 180 mikrograma bile su u najvećem broju slučajeva blage ili umjerenog intenziteta, a moglo ih se otkloniti i bez prilagodbe doze ili prekida terapije.

U Tablici 5 prikazan je pregled sigurnosti liječenja Copegusom u kombinaciji s peginterferonom alfa-2a pri različitim terapijskim načinima liječenja.

Tablica 5. Sažetak sigurnosti liječenje Copegusom u kombinaciji s peginterferonom alfa2a prilikom različitih terapijskih načina liječenja

	Copegus 800 mg 24 tjedna i PEG-IFN alfa-2a 180 mcg	Copegus 1000/1200 mg 48 tjedana i PEG-IFN alfa-2a 180 mcg
Teške nuspojave	3%	11%
Anemija (hemoglobin < 10g/dl)	3%	15%
Prilagodba doze ribavirina	19%	39%
Prijevremeni prekid liječenja uslijed pojave nuspojava	4%	10%
Prijevremeni prekid liječenja uslijed laboratorijskih abnormalnosti	1%	3%

Tablica 6 prikazuje najučestalije nuspojave prijavljene u $\geq 10\%$ bolesnika koji su primali Copegus u kombinaciji s peginterferonom alfa-2a.

Nuspojave prijavljene kod bolesnika koji su primali Copegus u kombinaciji s interferonom alfa-2a u osnovi su jednake kao i one prijavljene za Copegus u kombinaciji s peginterferonom alfa-2a.

Tablica 6. Nuspojave (prisutnost $\geq 10\%$ u bilo kojoj terapijskoj skupini)

Tjelesni sustav	Copegus 800 mg i peginterferon alfa-2a 180 mcg (NV15942) 24 tjedna N=207	Copegus 1000 ili 1200 mg i peginterferon alfa-2a 180 mcg (NV15801 + NV15942) 48 tjedana N=887
	%	%
Metabolizam i poremećaji prehrane		
Anoreksija	20%	27%
Psihički poremećaji		
Nesanica	30%	32%
Razdražljivost	28%	24%
Depresija	17%	21%
Poremećaj koncentracije	8%	10%
Poremećaji živčanog sustava		
Glavobolja	48%	47%
Vrtoglavica	13%	15%
Poremećaji disanja, prsnog koša i sredoprsja		
Dispneja (zaduha)	11%	13%
Kašalj	8%	13%
Probavni poremećaji		
Mučnina	29%	28%
Proljev	15%	14%
Bol u trbuhu	9%	10%
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		
Alopecija	25%	24%
Svrbež	25%	21%
Dermatitis	15%	16%
Suha koža	13%	12%
Mišićno-koštani poremećaji, poremećaji vezivnog tkiva		
Bol u mišićima	42%	38%
Bol u zglobovima	20%	22%
Opći poremećaji i mjesta primjene lijeka		
Umor	45%	49%
Vrućica	37%	39%
Ukočenost	30%	25%
Slabost	18%	15%
Bol	9%	10%
Reakcija na mjestu uboda injekcijom	28%	21%

Tablica 7. Nuspojave (prisutnost <10%) prijavljene za Copegus u kombinaciji s peginterferonom alfa-2a

Tjelesni sustav	Uobičajene <10% - 5%	Uobičajene <5% -1%	Neuobičajene i rijetke ozbiljne nuspojave <1% - <0,1%
Infekcije i infestacije		herpes simplex, urinarna infekcija, bronhitis, oralna kandidijaza	infekcija kože, infekcija donjeg respiratornog trakta, upala vanjskog uha, endokarditis
Dobročudne i zloćudne novotvorevine			jetrena novotvorevina
Poremećaji krvnog i limfnog sustava		anemija, limfadenopatija, trombocitopenija	
Poremećaji imunološkog sustava			ITP, tiroiditis, psorijaza, reumatoidni artritis, SLE
Poremećaji žlijezda s unutrašnjim izlučivanjem		hipotireoidizam, hipertireoidizam	
Poremećaji metabolizma i prehrane	smanjenje težine		
Psihički poremećaji	promjena raspoloženja, emocionalni poremećaji, tjeskoba	razdražljivost, sniženje libida, agresija	samoubojstvo, depresija
Poremećaji živčanog sustava	oštećenje pamćenja	poremećaj okusa, slabost, parestezija, hipoestezija, tremor, migrena, somnolencija, hiperestezija, noćne more, sinkope	periferna neuropatija, koma
Poremećaj vida		nejasan vid, upala oka, suhoća očiju, bol u oku	ulkus rožnice
Poremećaji sluha i labirintnog sustava		vertigo, bol u uhu	
Srčani poremećaji		palpitacije, periferni edem, tahikardija	aritmija, fibrilacija atrija, perikarditis
Poremećaji krvožilnog sustava		zarumen	moždano krvarenje
Poremećaji disanja, prsnog koša i sredoprsta		grlobolja, dispneja u naporu, epistaksa, nazofaringitis, kongestija sinusa, rinitis, kongestija nosa	intersticijski pneumonitis sa smrtnim ishodom, plućna embolija
Probavni poremećaji	povraćanje, suhoća usta, dispepsija	ulkusi ili vrijedovi u ustima, nadutost, krvarenje desni, stomatitis, disfagija, upala jezika	peptični ulkus, gastrointestinalno krvarenje, reverzibilna reakcija gušterače (npr. porast amilaze/lipaze uz pojavu abdominalne boli ili bez nje)
Jetreno-žučni poremećaji			poremećaj rada jetre, masna jetra, kolangitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip, pojačano znojenje	ekcem, noćna znojenja, psorijaza, fotoosjetljivost, urtikarija, kožni poremećaj	
Mišićno-koštani poremećaji, poremećaji vezivnog tkiva	bol u leđima	grčevi u mišićima, bol u vratu, bol u mišićima i kostima, artritis, mišićna slabost	miozitis
Poremećaj reproduktivnog sustava i dojke		impotencija	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene lijeka		slabost, letargija, bol u prsima, napadi zarumeni i vrućine, žeđ, bolest slična gripi	
Ozljede i otrovanja			predoziranje supstancom

Laboratorijske vrijednosti: U kliničkim testiranjima Copegusa u kombinaciji s peginterferonom alfa-2a ili interferonom alfa-2a, većina slučajeva s nepravilnim laboratorijskim vrijednostima ispravljena je prilagodbom doze (vidjeti 4.2 Doziranje i način davanja, smjernice za prilagodbu doze). Uz kombiniranu terapiju peginterferonom alfa-2a i Copegusom, kod najviše 2% bolesnika javile su se povišene razine ALT-a zbog čega su doze morale biti prilagođene ili liječenje prekinuto.

Hemoliza je ključni pokazatelj toksičnosti terapije ribavirinom. Sniženje razine hemoglobina do <10 g/dl primijećeno je u najviše 15% bolesnika liječenih s Copegusom od 1000/1200 miligrama u kombinaciji s peginterferonom alfa-2a tijekom 48 tjedana te u najviše 19% bolesnika liječenih Copegusom u kombinaciji s interferonom alfa-2a. Kad je Copegus od 800 miligrama kombiniran s peginterferonom alfa-2a tijekom 24 tjedna, kod 3% bolesnika došlo je do sniženja razine hemoglobina na <10 g/dl. Vjerojatno neće biti potrebno da bolesnici prekidaju terapiju samo zbog sniženja razine hemoglobina. U većini se slučajeva sniženje hemoglobina javlja već na početku primjene terapije te se stabilizira istovremeno sa sazrijevanjem retikulocita. Anemije, leukopenije i trombocitopenije koje su se pojavile u većini su slučajeva bile blagog intenziteta (WHO 1. stupnja). Laboratorijske promjene WHO 2. stupnja prijavljene su za hemoglobin (4% bolesnika), leukocite (24% bolesnika) i trombocite (2% bolesnika). Umjerena (apsolutni broj neutrofila: $0,7490,5 \times 10^9/L$) i teška (apsolutni broj neutrofila: $<0,5 \times 10^9/L$) neutropenija je primijećena u 24% (216/887) i 5% (41/887) bolesnika koji su 48 tjedana primali Copegus od 1000/1200 miligrama u kombinaciji s peginterferonom alfa-2a. Porast vrijednosti mokraćne kiseline i indirektnog bilirubina vezanih uz hemolizu primijećeni su kod nekih bolesnika liječenih Copegusom u kombinaciji s peginterferonom alfa-2a ili interferonom alfa-2a, a

vrijednosti su se vratile na početne tijekom 4 tjedna po završetku terapije. U rijetkim slučajevima (2/755) ta je pojava vezana uz kliničke manifestacije (akutni giht).

4.9 Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima nije prijavljen niti jedan slučaj predoziranja Copegusom. Ribavirin se hemodijalizom ne uklanja djelotvorno.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamska svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antivirusni lijekovi izravnog učinka, nukleozidi i nukleotidi (osim inhibitora reverzne transkriptaze), ATK klasifikacija lijeka: J05A B04.

Mehanizam djelovanja: Ribavirin je analog sintetičkog nukleozida koji prema nekim RNK i DNK virusima pokazuje in vitro aktivnost. Mehanizam kojim ribavirin u kombinaciji s peginterferonom alfa-2a ili interferonom alfa-2a djeluje protiv HCV-a nije poznat. HCV RNK razina se kod bolesnika oboljelih od hepatitisa C, koji reagiraju na terapiju i primili su 180 mikrograma peginterferona alfa-2a, smanjuje na dvofazni način. Prva faza snižavanja javlja se tijekom 24 ili 36 sati nakon primitka prve doze peginterferona alfa-2a, a slijedi je druga faza snižavanja, koja kod bolesnika s trajnim odgovorom na terapiju potraje i tijekom idućih 4 do 16 tjedana. Kod bolesnika liječenih kombinacijom Copegusa i pegiliranog interferona alfa-2a ili interferona alfa, Copegus tijekom prvih 4 do 6 tjedana primjene terapije nije pokazao značajan utjecaj na početnu virusnu kinetiku. U nekoliko su kliničkih ispitivanja kao terapija za kronični hepatitis C istraživani oralni pripravci ribavirinske monoterapije. Rezultati tih istraživanja pokazali su da monoterapija ribavirinom nakon 6 do 12 mjeseci primjene terapije i još idućih 6 mjeseci praćenja ne utječe na uklanjanje virusa hepatitisa (HCVRNK) niti na poboljšanje histologije jetre.

Rezultati kliničkih ispitivanja

Copegus u kombinaciji s peginterferonom alfa-2a

Predvidljivost odgovora

Vidjeti 4.2 Doziranje i način davanja, Tablica 2.

Rezultati ispitivanja Učinkovitost i sigurnost kombinacije Copegusa i peginterferona alfa-2a ustanovljena je u dva osnovna ispitivanja (NV15801 + NV15942), provedena na ukupno 2405 bolesnika. Populacija na kojoj je provedeno ispitivanje obuhvaćala je bolesnike koji još nisu primali interferon, a kod kojih je kronični hepatitis C potvrđen razinama serumskih HCV RNK koje se mogu utvrditi, povišenim razinama ALT i biopsijom jetre koja je u skladu s infekcijom kroničnog hepatitisa C. U ta klinička ispitivanja nisu bili uključeni bolesnici koinficirani HIV/HCV-om. U ispitivanju NV15801 (1121 tretirana bolesnik) uspoređena je učinkovitost 48-tjednog liječenja peginterferonom alfa-2a (180 mcg jednom tjedno) i Copegusa (1000/1200 mg dnevno) s monoterapijom peginterferonom alfa-2a ili s kombiniranom terapijom interferona alfa-2b i ribavirina. Kombinacija peginterferona alfa-2a i Copegusa pokazala se značajno učinkovitijom od kombinacije interferona alfa-2b i ribavirina i od monoterapije peginterferonom alfa-2a. U ispitivanju NV15942 (1284 tretirana bolesnika) uspoređena je učinkovitost dvaju oblika liječenja u različitom trajanju (24 tjedna i 48 tjedana) i dvaju različitih doza Copegusa (800 mg i 1000/1200 mg). Načine liječenja, trajanje terapije i rezultate ispitivanja potražite u Tablicama 8 i 9. Virološki odgovor definiran je kao nemjerljiva količina HCV RNK mjerena testom COBAS AMPLICOR™ HCV, verzija 2.0 (granica otkrivanja 100 kopija/ml, što je ekvivalent 50 internacionalnih jedinica/ml) i održani trajni virološki odgovor 6 mjeseci nakon završetka terapije.

Tablica 8. Virološki odgovor u ukupnoj populaciji (uključujući bolesnike s cirozom i bez nje)

	Ispitivanje NV15942		Ispitivanje NV15801	
	Copegus 1000/1200 mg i peginterferon alfa-2a 180 mcg (N=436) 48 tjedana	Copegus 1000/1200 mg i peginterferon alfa-2a 180 mcg (N=453) 48 tjedana	Ribavirin 1000/1200 mg i interferon alfa-2b 3 MIU (N=444) 48 tjedana	
Odgovor na kraju liječenja	68%	69%	52%	
Ukupni trajni odgovor	63%	54%*	45%*	

*95% CI za razliku: 3% do 16% p-vrijednost (stratificirani Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0,003

U Tablici 9 prikazani su virološki odgovori prisutni kod bolesnika liječenih kombiniranom terapijom Copegusa i peginterferona alfa-2a, ovisno o genotipu i količini virusa. Rezultati ispitivanja NV15942 su osnova za preporuku načina liječenja temeljenog na genotipu (vidjeti Tablicu 1). Na razliku između načina liječenja općenito nije utjecala količina virusa, kao niti prisutnost/odsutnost ciroze; zbog toga preporuke liječenja za genotipove 1, 2 ili 3 ne ovise o tim karakteristikama na početku liječenja.

Tablica 9. Trajni virološki odgovor temeljem genotipa i količine virusa nakon primjene kombinirane terapije Copegusa i peginterferona alfa-2a

	Ispitivanje NV15942				Ispitivanje NV15801	
	Pegasys 180 mcg & Ribavirin 800 mg 24 tjedna	Pegasys 180 mcg & Ribavirin 1000/1200 mg 24 tjedna	Pegasys 180 mcg & Ribavirin 800 mg 48 tjedana	Pegasys 180 mcg & Ribavirin 1000/1200 mg 48 tjedana	Pegasys 180 mcg & Ribavirin 1000/1200 mg 48 tjedana	Interferon alfa-2b 3 MIU & Ribavirin 1000/1200 mg 48 tjedana
Genotip 1 Mala količina virusa Velika količina virusa	29% (29/101) 41% (21/51) 16% (8/50)	42% (49/118)* 52% (37/71) 26% (12/47)	41% (102/250)* 55% (33/60) 36%(69/190)	52% (142/271)* 65% (55/85) 47% (87/186)	45% (134/298) 53% (61/115) 40% (73/182)	36% (103/285) 44% (41/94) 33% (62/189)
Genotip 2/3 Mala količina virusa Velika količina virusa	84% (81/96) 85% (29/34) 84% (52/62)	81% (117/144) 83% (39/47) 80% (78/97)	79% (78/99) 88% (29/33) 74% (49/66)	80%(123/153) 77% (37/48) 82% (86/105)	71%(100/140) 76% (28/37) 70% (72/103)	61% (88/145) 65% (34/52) 58% (54/93)
Genotip 4	0% (0/5)	67% (8/12)	63% (5/8)	82% (9/11)	77% (10/13)	45% (5/11)

*Copegus od 1000/1200 mg + peginterferon alfa-2a od 180 mcg, 48 tj. u odnosu na Copegus od 800 mg + peginterferon alfa-2a od 180 mcg, 48 tj.: Omjer šansi (95% CI) = 1,52 (1,07 do 2,17) P-vrijednost (stratificirani Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0,020

†Copegus od 1000/1200 mg + peginterferon alfa-2a od 180 mcg, 48 tj. u odnosu na Copegus od 1000/1200 mg + peginterferon alfa-2a od 180 mcg, 24 tj.: Omjer šansi (95% CI) = 2,12 (1,30 do 3,46) P-vrijednost (stratificirani Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0,002

Ribavirin u kombinaciji s interferonom alfa-2a

U kliničkim ispitivanjima novih (prethodno neliječenih) bolesnika i bolesnika kod kojih je došlo do recidiva, koji boluju od virološki, biokemijski i histološki dokazanog kroničnog hepatitisa C, uspoređivana je učinkovitost monoterapije interferona alfa-2a, i u kombinaciji s oralnim ribavirinom. Šest mjeseci nakon završenog liječenja ustanovljen je trajan biokemijski i virološki odgovor i histološki napredak. U trajnim virološkim i biokemijskim odgovorima bolesnika kod kojih je došlo do recidiva (M23136; 99 ispitanih bolesnika) uočen je statistički značajan deseterostruki porast (s 4% na 43%; p <0,01). Povoljan profil kombinirane terapije odrazio se i na broj odgovora vezanih uz HCV genotip ili početni broj virusa. U primjeni kombinirane terapije i interferonske monoterapije, trajni odgovor u bolesnika s HCV-om genotipa 1 javio se u 28% u odnosu na 0%, a s genotipom non-1 u 58%, u odnosu na 8% slučajeva. Osim toga, kod kombinirane terapije je došlo i do histološkog poboljšanja. Tijekom upotrebe interferona alfa-2a (3 MIU 3 puta tjedno) s ribavirinom, u malom objavljenom ispitivanju provedenom među novim bolesnicima (40 ispitanih bolesnika), ustanovljena je veća uspješnost kombinirane terapije (monoterapija u odnosu na kombiniranu terapiju; 6% u odnosu na 48%, p<0,04).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Ribavirin se nakon oralne primjene jedne doze Copegusa brzo apsorbira (srednji Tmax = 1-2 sata) . Prosječni poluživot terminalne faze ribavirina nakon pojedine doze Copegusa traje od 140 do 160 sati. Podaci o ribavirinu sadržani u literaturi prikazuju da je apsorpcija ekstenzivna te da se fecesom izlučuje oko 10% doze inkorporiranog izotopa. Međutim, apsolutna bioraspoloživost iznosi otprilike 45%-65%, i to vjerojatno iz razloga što se on prvi metabolizira. Postoji linearan odnos između doze i AUC_{0-t} nakon pojedine doze 200-1200 miligrama ribavirina. Prosječni klirens ribavirina nakon oralne primjene 600 miligramske doze Copegusa iznosi od 22 do 29 litara/sat. Volumen distribucije je otprilike 4500 litara nakon primjene Copegusa. Ribavirin se ne veže na proteine plazme. Nakon pojedine oralne doze Copegusa, ribavirin dokazano proizvodi visoke inter- i intra-subjektne farmakokinetičke varijabilnosti (intra-subjektna varijabilnost od ≤25% za AUC i C_{max}), i to vjerojatno zbog ekstenzivnog prvog prolaza lijeka i prijenosa u krvne međuprostore i iz njih. Ribavirinski prijenos u bezplazmatskim međuprostorima najporeznije je ispitan u crvenim krvnim stanicama, te je posredstvom uravnoteženog nukleozidnog prijenosnika es-tipa identificiran kao primaran. Ovaj tip prijenosnika je prisutan u doslovno svakoj vrsti stanice i može biti odgovoran za distribuciju velikog volumena ribavirina. Ukupan odnos koncentracije u krvi: koncentracije ribavirina u plazmi su otprilike 60:1; dodatna količina ribavirina u cijelom krvotoku prisutna je zato što su nukleotidi ribavirina izolirani u eritrocitima.

Dva su puta metabolizma ribavirina: 1) reverzibilna fosforilacija, 2) put razgradnje koji uključuje deribolizaciju i hidrolizu amida i dovodi do metabolita triazola ugljične kiseline. Ribavirin i oba njegova metabolita, triazol karboksamid i triazol ugljična kiselina izlučuju se putem bubrega.

Usljed višestrukog doziranja ribavirin se najviše nakuplja u plazmi sa šesterostrukim omjerom između više doza i pojedine doze AUC_{12hr} temeljene na podacima iz literature. Nakon oralnog doziranja 600 miligrama dvaput dnevno (BID), stabilno stanje postignuto je za otprilike 4 tjedna, s prosječnim koncentracijama u plazmi od otprilike 2200 ng/ml u stabilnom stanju. Kod diskontinuiranog doziranja poluživot traje otprilike 300 sati, što se vjerojatno odražava sporim uklanjanjem iz bezplazmatskih međuprostora.

Utjecaj prehrane: Bioraspoloživost pojedine oralne doze od 600 mg Copegusa porasla je uz zajednički unos s jako masnim obrokom. Kad je Copegus primijenjen zajedno s jako masnim doručkom, parametri izloženosti ribavirinu AUC_(0-192h) i C_{max} pojedinačno su porasli za 42% i 66%, u odnosu na njihove vrijednosti kad je primijenjen bez ikakve hrane. Klinička važnost rezultata dobivenih ispitivanjem te jedne doze nije poznata. Izloženost ribavirinu nakon višestrukog doziranja, kad je primijenjen zajedno s hranom, mogla se usporediti kod bolesnika koji primaju peginterferon alfa-2a i Copegus i interferon alfa-2b i ribavirin. S namjerom dostizanja optimalne koncentracije ribavirina u plazmi preporuča se primjena ribavirina s hranom.

Bubrežna funkcija: Farmakokinetika pojedine doze ribavirina se mijenja (povećana AUC_{0-t} i C_{max}) kod bolesnika s poremećajem rada bubrega u odnosu na kontrolne bolesnike čiji je klirens kreatinina bio veći od 90 ml/minuti. Klirens

ribavirina bitno je smanjen kod bolesnika sa serumskim kreatininom > 2 mg/dl ili klirensom kreatinina < 50 ml/min. Podaci o sigurnosti i učinkovitosti ribavirina koji bi poslužili kao podrška preporukama za promjenu doza kod takvih su bolesnika nedovoljni. Koncentracije ribavirina u plazmi nakon hemodijalize zapravo ostaju nepromijenjene.

Funkcija jetre: Farmakokinetika jedne doze ribavirina je kod bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim poremećajem rada jetre (Child-Pugh klasifikacija A, B ili C) slična onoj kod normalnog stanja.

Upotreba kod bolesnika starijih od 65 godina: Nisu provedene specifične farmakokinetičke procjene za starije bolesnike. Međutim, u objavljenom farmakokinetičkom populacijskom ispitivanju godine nisu predstavljale ključni faktor u kinetici ribavirina; odlučujući faktor je bubrežna funkcija.

Bolesnici mlađi od 18 godina: Farmakokinetička svojstva ribavirina kod bolesnika mlađih od 18 godina nisu u potpunosti ispitana. Copegus u kombinaciji s peginterferonom alfa-2 ili interferonom alfa-2a je indiciran za liječenje kroničnog hepatitisa C samo kod bolesnika u dobi od 18 godina i starijih.

Populacijska farmakokinetika: Farmakokinetičke populacijske analize provedene su na vrijednostima koncentracija u plazmi uzetim iz pet kliničkih ispitivanja. Iako su tjelesna težina i rasa statistički važne kovarijable, u modelu klirensa klinički je značajan samo utjecaj tjelesne težine. Klirens raste kao funkcija tjelesne težine i predviđa se da će kod težine u rasponu od 44 do 155 kg varirati od 17,7 do 24,8 l/h. Klirens kreatinina (kad je snižen i do 34 ml/min) nije utjecao na klirens ribavirina.

5.3 Pretklinički podaci o neškodljivosti

Ribavirin se za sve životinjske vrste na kojima je provedeno odgovarajuće ispitivanje pokazao kao embriotoksičan i/ili teratogen već i u dozama mnogo nižim od doza preporučenih za ljudsku primjenu. Primijećene su deformacije lubanje, nepca, oka, čeljusti, udova, kostura i probavnog trakta. Pojava i intenzitet teratogenih učinaka povećavao se s porastom doze. Preživljavanje zametaka i potomaka je smanjeno. U životinjskim ispitivanjima, uključujući i ispitivanja na psima i majmunima, primarni cilj toksičnog djelovanja za ribavirin su eritrociti. Anemija se javlja kratko nakon inicijacije doziranja, ali odmah po prekidu terapije je reverzibilna. Hipoplastična anemija je u pretkliničkom ispitivanju primijećena samo kod štakora, i to pri visokim dozama od 160 miligrama/kg/dan.

Reducirani broj leukocita i/ili limfocita dosljedno je bilježen u ispitivanjima toksičnosti s ponovljenim dozama ribavirina provedenim na glodavcima i psima, a kratkotrajno i u pretkliničkom ispitivanju provedenom na majmunima. Ispitivanja toksičnosti s ponovljenim dozama provedena na štakorima pokazala su depleciju limfoida timusa i/ili depleciju timus-ovisnih dijelova slezene (periarterijskih limfatičnih tobolaca, bijele pulpe) i mezenteričnih limfnih čvorova. Nakon primjene ponovljene doze ribavirina kod pasa, zabilježena je povećana dilatacija/nekroza intestinalnih kripta duodenuma, kao i kronična upala tankog crijeva i erozija ileuma. U ispitivanjima s ponovljenom dozom provedenima na miševima, s ciljem istraživanja utjecaja primjene ribavirina na testise i spermije, kod životinja su se nepravilnosti u spremijima pojavile pri dozama mnogo manjim od terapijskih. Po prekidu tretmana je gotovo potpuni oporavak od štetnog utjecaja primijenjenog ribavirina na testise nastupio nakon jednog do dva spermatogena ciklusa. Ispitivanja genotoksičnosti pokazala su da ribavirin pokazuje neku genotoksičnu aktivnost. Ribavirin je bio aktivan u in vitro promjenjivom uzorku. Genotoksična aktivnost je primijećena u in vivo uzorcima mišjeg mikronukleusa. Ispitivanje dominantne smrtnosti dalo je kod štakora negativne rezultate, odnosno, ukoliko kod štakora dođe do pojave mutacija, one se neće prenijeti putem muških gameta. Ribavirin za ljude može biti kancerogen. Ribavirin u kombinaciji s peginterferonom alfa-2a kod majmuna nije proizveo nikakvu neočekivanu toksičnost. Najveća promjena vezana uz liječenje je reverzibilna blaga do umjerena anemija, čiji je intenzitet jači od intenziteta anemije nastale pojedinačnom primjenom bilo koje aktivne tvari.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Tableta:

- Preželatinizirani škrob
- Natrij škrob glikolat
- Mikrokristalna celuloza
- Kukuruzni škrob
- Magnezij-stearat

Film-ovojnica:

Hipromeloza Talk Titan dioksid (E171) Žuti željezo oksid (E172) Crveni željezo oksid (E172) Vodena disperzija etilceluloze Triacetin

6.2 Inkompatibilnost

Nisu pronađene.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati pri temperaturi do 30°C.

6.5 Narav i sastav unutarnjeg pakovanja (spremnika)

Bočica (HDPE) sa 42 filmom obložene tablete.

6.6 Upute za uporabu/rukovanje

Bez posebnih napomena.

6.7.1 Naziv i adresa proizvođača odgovornog za kvalitetu

F.Hoffmann -La Roche Ltd., Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel, Švicarska

6.7.2 Naziv i adresa podnositelja zahtjeva

Roche d.o.o., Banjavčičeva 22, 10000 Zagreb

6.8 Način i mjesto izdavanja

Na recept, u ljekarnama i specijaliziranim zdravstvenim ustanovama.

6.9 Broj i datum rješenja za stavljanje lijeka u promet

UP/I-530-09/05-01/78, 21. ožujak 2005.