

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Copegus 200 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 200 mg di ribavirina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film, di colore rosa pallido, di forma piatta ovale (contrassegnata con il marchio RIB 200 su un lato e ROCHE sul lato opposto).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Copegus è indicato in combinazione con altri medicinali per il trattamento dell'epatite cronica C.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e monitorato da un medico con esperienza nel trattamento dell'epatite cronica C.

Leggere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) dei medicinali usati in combinazione con Copegus per il trattamento dell'epatite C.

Modo di somministrazione

Le compresse rivestite con film di Copegus vengono somministrate per via orale in due dosi frazionate a stomaco pieno (al mattino e alla sera). A causa del potenziale teratogeno della ribavirina, le compresse non devono essere rotte o schiacciate.

Posologia

Dose da somministrare

La dose di Copegus è calcolata in base al peso corporeo e al genotipo virale del paziente, nonché al medicinale usato in associazione (vedere Tabella 1). Le compresse di Copegus devono essere somministrate giornalmente per via orale in due dosi frazionate a stomaco pieno (mattino e sera).

Tabella 1. Raccomandazioni per la posologia di Copegus in base al medicinale usato in associazione		
Medicinale usato in associazione	Dose giornaliera di Copegus	Numero di compresse da 200/400mg
Antivirali ad azione diretta (<i>Direct Acting Antivirals</i> , DAA)	<75 kg = 1000 mg	5 da 200 mg (2 al mattino, 3 alla sera)

	=> 75 kg = 1200 mg	6 da 200 mg (3 al mattino, 3 alla sera)
Peginterferone alfa-2a <i>con DAA</i>	<75 kg = 1000 mg => 75 kg = 1200 mg	5 da 200 mg (2 al mattino, 3 alla sera) 6 da 200 mg (3 al mattino, 3 alla sera)
Peginterferone alfa-2a <i>senza DAA</i>	Genotipo 2/3 <i>naive</i> al trattamento Genotipo 2/3/4 con co-infezione da HIV 800 mg	4 da 200 mg (2 al mattino, 2 alla sera) oppure 2 da 400 mg (1 al mattino, 1 alla sera)
	Genotipo 1/4 Genotipo 2/3 con precedenti esperienze di trattamento Genotipo 1 con co-infezione da HIV <75 kg = 1000 mg => 75 kg = 1200 mg	5 da 200 mg (2 al mattino, 3 alla sera) 6 da 200 mg (3 al mattino, 3 alla sera)
Interferone alfa-2a <i>senza DAA</i>	<75 kg = 1000 mg => 75 kg = 1200 mg	5 da 200 mg (2 al mattino, 3 alla sera) 6 da 200 mg (3 al mattino, 3 alla sera)
Peginterferone alfa-2b <i>con o senza DAA</i>	<65 kg = 800 mg	4 da 200 mg (2 al mattino, 2 sera) oppure 2 da 400 mg (1 al mattino, 1 alla sera)
	65-80 kg = 1000 mg	5 (2 al mattino, 3 alla sera)
	81-105 kg = 1200 mg	6 (3 al mattino, 3 alla sera)
	>105 kg = 1400 mg	7 (3 al mattino, 4 alla sera)

Durata del trattamento

La durata del trattamento dipende dal medicinale impiegato in combinazione e può variare in funzione dei diversi pazienti o delle caratteristiche virali, compresi genotipo, stato di co-infezione, anamnesi di precedenti esperienze di trattamento, risposta in corso di trattamento.

Leggere l'RCP del medicinale usato in combinazione con Copegus.

Modifica della dose a causa di reazioni avverse

La modifica della dose di Copegus dipende dal medicinale usato in combinazione..

Se il paziente manifesta una reazione avversa grave potenzialmente correlata a ribavirina, la dose di ribavirina deve essere modificata o la sua somministrazione interrotta, se necessario, fino alla scomparsa della reazione avversa o alla diminuzione della sua gravità. La Tabella 2 illustra le linee guida per le modifiche della posologia e l'interruzione della somministrazione in base alla concentrazione di emoglobina e alle condizioni cardiache del paziente.

Tabella 2 Linee-guida sulla modifica della dose per la gestione dell'anemia insorta durante il trattamento		
<u>Valori di laboratorio</u>	Ridurre la dose di Copegus a [1] [2] se:	Sospendere Copegus se:
Emoglobina in pazienti non cardiopatici	<10 g/dl	<8,5 g/dl
Emoglobina: pazienti con anamnesi di cardiopatia stabile	diminuzione \geq 2 g/dl dell'emoglobina ad intervalli di 4 settimane durante il trattamento (riduzione permanente della dose)	<12 g/dl nonostante 4 settimane a dose ridotta

[1] Per i pazienti trattati con un dosaggio pari a 1000 mg (<75 kg) o 1200 mg (>75 kg), la dose di Copegus deve essere ridotta a 600 mg/die (somministrati come segue: una compressa da 200 mg al mattino e due compresse da 200 mg o una compressa da 400 mg alla sera). Se l'alterazione viene risolta, la somministrazione di Copegus può essere ripresa alla dose di 600 mg/die e, a

discrezione del medico curante, ulteriormente incrementata a 800 mg/die. Si sconsiglia, tuttavia, di tornare a somministrare dosi più elevate.

[2] Per i pazienti trattati con un dosaggio pari a 800 mg (<65 kg) - 1000 mg (65-80 kg) - 1200 mg (81-105 kg) o 1400 mg (>105 kg), la dose di Copegus può essere inizialmente ridotta di 200 mg/die (salvo per i pazienti trattati con un dosaggio di 1400 mg, nei quali la dose deve essere ridotta di 400 mg/die). Se necessario, è possibile operare una seconda riduzione della dose di Copegus di ulteriori 200 mg/die. I pazienti cui viene somministrata una dose di Copegus ridotta a 600 mg/die ricevono una compressa da 200 mg al mattino e due compresse da 200 mg alla sera.

Leggere l'RCP del peginterferone alfa o dell'interferone alfa per la modifica della posologia e/o l'interruzione della somministrazione nel caso in cui si manifesti una reazione avversa grave potenzialmente correlata a questi medicinali.

Popolazioni speciali

Uso in presenza di compromissione renale: I regimi posologici raccomandati (aggiustati in base al limite del peso corporeo di 75 kg) di ribavirina danno origine a sostanziali incrementi delle concentrazioni plasmatiche di ribavirina in pazienti con compromissione renale. In pazienti con *clearance* della creatinina inferiore o uguale a 50 ml/minuto la dose giornaliera totale di Copegus deve essere ridotta, come illustrato nella Tabella 3 (vedere anche paragrafo 5.2).

Tabella 3 Modifiche posologiche in presenza di compromissione renale	
Clearance della creatinina	Dose di Copegus (giornaliera)
Da 30 a 50 ml/minuto	Alternanza delle dosi, 200 mg e 400 mg a giorni alterni
Inferiore a 30 ml/minuto	200 mg al giorno
Emodialisi	200 mg al giorno

La terapia deve essere iniziata (o continuata se la compromissione renale si verifica durante il trattamento) con estrema cautela e deve essere effettuato un monitoraggio intensivo delle concentrazioni di emoglobina, corredato dalle eventuali misure correttive che potrebbero rendersi necessarie, per tutto il periodo di trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Nel caso in cui si verificano reazioni avverse gravi o anomalie nei valori dei test di laboratorio, la somministrazione di Copegus deve essere interrotta, se necessario, fino alla scomparsa della reazione avversa o alla diminuzione della sua gravità. Se dopo la ripresa dell'assunzione di Copegus l'intolleranza persiste, la terapia con Copegus deve essere sospesa. Non sono disponibili dati relativi a pazienti pediatrici con compromissione renale.

Uso in caso di compromissione epatica: La funzione epatica non influenza la farmacocinetica della ribavirina (vedere paragrafo 5.2). Pertanto, non è necessario alcun aggiustamento della dose di Copegus in pazienti con compromissione epatica.

Uso in pazienti anziani di età superiore a 65 anni: Non sembra che vi sia un effetto significativo dovuto all'età del paziente sulla farmacocinetica della ribavirina. Tuttavia, come nei pazienti più giovani, la funzionalità renale deve essere determinata prima della somministrazione di Copegus.

Uso in pazienti di età inferiore ai 18 anni: La terapia con Copegus non è raccomandata nei bambini e negli adolescenti (< 18 anni) a causa dell'insufficienza di dati sulla sua sicurezza ed efficacia in combinazione con altri medicinali per il trattamento dell'epatite C. Sono disponibili solo dati limitati su sicurezza ed efficacia nei bambini e negli adolescenti (6-18 anni) in combinazione con peginterferone alfa-2a. Per quanto riguarda l'uso di Copegus nei bambini è necessario operare una valutazione caso per caso del rapporto rischio/beneficio (vedere paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni

Copegus è controindicato nei seguenti casi:

- ipersensibilità alla ribavirina o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- donne in gravidanza (vedere paragrafo 4.4). Copegus non deve essere iniziato fino a quando non sia stato ottenuto un test di gravidanza negativo immediatamente prima di iniziare la terapia;
- donne che allattano (vedere paragrafo 4.6);
- anamnesi di malattia cardiaca grave preesistente, comprese le malattie cardiache instabili o non controllate, nei sei mesi precedenti;
- emoglobinopatie (ad es. talassemia, anemia a cellule falciformi);

Leggere anche l'RCP dei medicinali impiegati in combinazione con Copegus per le relative controindicazioni di quei prodotti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'uso di Copegus in monoterapia deve essere evitato.

Terapia di associazione con ribavirina e interferone (pegilato) alfa

Le reazioni avverse gravi correlate alla terapia di combinazione con ribavirina e interferone (pegilato) alfa sono diverse e comprendono:

- eventi avversi gravi di tipo psichiatrico e a carico del sistema nervoso centrale (quali depressione, ideazione suicidaria, tentativo di suicidio, comportamento aggressivo, ecc.);
- disturbi oculari gravi;
- patologie dentali e periodontali;
- inibizione della crescita nei bambini e negli adolescenti, condizione che può essere irreversibile in alcuni pazienti.

Leggere l'RCP dell'interferone (pegilato) alfa per le informazioni sulle raccomandazioni relative al monitoraggio e alla gestione di queste reazioni avverse prima di iniziare la terapia.

Rischio teratogeno: Vedere paragrafo 4.6.

Prima di iniziare il trattamento con ribavirina, il medico deve informare in maniera approfondita la paziente del rischio teratogeno della ribavirina, della necessità di una contraccezione efficace e continua, della possibilità che i metodi contraccettivi possano fallire e delle possibili conseguenze della gravidanza qualora si dovesse verificare durante il trattamento con ribavirina. Per il monitoraggio della gravidanza tramite test di laboratorio fare riferimento alla sezione *Esami di laboratorio*.

Cancerogenicità: La ribavirina è risultata mutagena in alcuni test di genotossicità *in vivo* ed *in vitro*. Non si può escludere un potenziale effetto cancerogeno della ribavirina (vedere paragrafo 5.3).

Emolisi e sistema cardiovascolare: È stata osservata una diminuzione dei livelli di emoglobina fino a <10 g/dl fin nel 15% dei pazienti trattati per 48 settimane con 1000/1200 mg di Copegus in associazione con peginterferone alfa-2a e fino al 19% dei pazienti trattati con Copegus in associazione con interferone alfa-2a. Quando 800 mg di Copegus erano associati con peginterferone alfa-2a per 24 settimane, il 3% dei pazienti presentava una diminuzione dei livelli di emoglobina fino a <10 g/dl. Il rischio di sviluppare un'anemia è più elevato nella popolazione femminile. Sebbene la ribavirina non abbia alcun effetto cardiovascolare diretto, l'anemia associata a Copegus può provocare un deterioramento della funzione cardiaca o un'esacerbazione dei sintomi di malattia coronarica o entrambi. Quindi, Copegus deve essere

somministrato con cautela a pazienti con preesistente malattia cardiaca. Le condizioni cardiache devono essere valutate prima di iniziare la terapia e tenute sotto controllo clinico durante la terapia; se si verifica un peggioramento, sospendere la terapia (vedere paragrafo 4.2). I pazienti con anamnesi di insufficienza cardiaca congestizia, infarto miocardico, e/o disturbi aritmici pregressi o attuali devono essere tenuti strettamente sotto controllo. Si raccomanda di sottoporre ad un elettrocardiogramma i pazienti con preesistenti anomalie cardiache prima e durante il corso del trattamento. Le aritmie cardiache (principalmente sopraventricolari) di solito rispondono alla terapia convenzionale, ma possono richiedere la sospensione della terapia.

In letteratura, è descritto che la comparsa di pancitopenia e di soppressione midollare si verifica entro 3 – 7 settimane dopo l'assunzione di ribavirina ed interferone pegilato in associazione con azatioprina. Tale mielotossicità è risultata reversibile entro 4 – 6 settimane dalla sospensione sia della terapia anti-HCV, sia della contemporanea azatioprina e non è riapparsa dopo reintroduzione di uno solo dei due trattamenti (vedere paragrafo 4.5).

L'uso della terapia di associazione di Copegus e peginterferone alfa-2a nei pazienti affetti da epatite cronica C che hanno fallito un trattamento precedente non è stato adeguatamente studiato nei pazienti che hanno interrotto la terapia precedente a causa di eventi avversi ematologici. I medici che prendono in considerazione il trattamento in questi pazienti devono soppesare attentamente i rischi e i benefici del ritrattamento.

Ipersensibilità acuta: Se si verifica una reazione di ipersensibilità acuta (ad esempio orticaria, angioedema, broncocostrizione, anafilassi), Copegus deve essere sospeso immediatamente e deve essere praticata una terapia medica appropriata. Eruzioni cutanee transitorie non richiedono l'interruzione del trattamento.

Funzionalità epatica: In pazienti che sviluppino evidenze di scompenso epatico durante il trattamento, Copegus in associazione con altri medicinali deve essere sospeso. Quando l'aumento dei livelli di ALT è progressivo e clinicamente significativo, nonostante la riduzione della dose, oppure se è accompagnato da un aumento della bilirubina diretta, la terapia deve essere sospesa.

Compromissione renale: La farmacocinetica della ribavirina è alterata in pazienti con disfunzione renale a causa della riduzione in questi pazienti della *clearance* apparente. Pertanto, si raccomanda di valutare la funzione renale di tutti i pazienti prima di iniziare la somministrazione di Copegus, preferibilmente determinando la *clearance* della creatinina del paziente. In pazienti con creatinemia >2 mg/dl o con *clearance* della creatinina <50 ml/minuto sono stati osservati sostanziali aumenti delle concentrazioni plasmatiche della ribavirina. Pertanto, in questi soggetti si raccomanda un aggiustamento della dose di Copegus (vedere paragrafo 4.2 e paragrafo 5.2).

Le concentrazioni di emoglobina devono essere controllate intensivamente durante il trattamento e, se necessario, devono essere adottate misure correttive (vedere paragrafo 4.2).

Trapianto: La sicurezza e l'efficacia del trattamento con peginterferone alfa-2a e Copegus non sono state stabilite in pazienti sottoposti a trapianto di fegato o di altri organi. In corso di terapia con peginterferone alfa-2a, da solo o in associazione con Copegus, sono stati riportati casi di rigetto del trapianto di fegato o rene.

Co-infezione da HIV/HCV: In caso di somministrazione concomitante di medicinali antiretrovirali e terapia anti-HCV, fare riferimento ai Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto dei singoli farmaci per informazioni sulle tossicità specifiche di ciascun farmaco, sulla loro gestione e sulle possibili tossicità cumulative con l'uso di ribavirina in associazione con altri medicinali. Nello studio NR15961 i pazienti trattati contemporaneamente con stavudina e interferone, con o senza ribavirina, hanno fatto registrare un'incidenza di pancreatite e/o acidosi lattica pari al 3% (12/398).

Nei pazienti con epatite cronica C e co-infezione da HIV sottoposti a terapia antiretrovirale altamente efficace (HAART, *Highly Active Anti-Retroviral Therapy*), il rischio di eventi avversi gravi (quali acidosi lattica, neuropatia periferica, pancreatite) può essere più elevato.

Nei pazienti co-infettati e con cirrosi avanzata sottoposti a HAART e trattati con Copegus in combinazione con interferoni, può essere più elevato anche il rischio di scompenso epatico ed eventualmente morte. Le variabili basali che possono associarsi a scompenso epatico nei pazienti co-infettati e con cirrosi includono: bilirubina sierica elevata, emoglobina ridotta, fosfatasi alcalina elevata o ridotta, conta piastrinica e trattamento con didanosina (ddI). Pertanto bisogna usare cautela quando si aggiungono peginterferone alfa-2a e Copegus alla terapia HAART (vedere paragrafo 4.5).

L'uso concomitante di ribavirina e zidovudina non è raccomandato a causa di un aumentato rischio di anemia (vedere paragrafo 4.5).

Durante il trattamento, i pazienti con co-infezione devono essere strettamente monitorati per la rilevazione di eventuali segni e sintomi di scompenso epatico (compresa ascite, encefalopatia, sanguinamento delle varici, insufficienza della funzione di sintesi del fegato; per es. punteggio di Child-Pugh pari o superiore a 7). Il punteggio di Child-Pugh può essere influenzato da fattori correlati al trattamento (per es., iperbilirubinemia indiretta, ridotti valori di albumina) e non necessariamente attribuibile allo scompenso epatico. Il trattamento con Copegus in combinazione con altri medicinali deve essere interrotto immediatamente nei pazienti con scompenso epatico.

La somministrazione concomitante di Copegus e didanosina non è raccomandata a causa del rischio di tossicità mitocondriale (vedere paragrafo 4.5). Inoltre, la somministrazione concomitante di Copegus e stavudina deve essere evitata per limitare il rischio di sovrapposizione della tossicità mitocondriale.

Esami di laboratorio: In tutti i pazienti prima di iniziare la terapia devono essere eseguiti esami ematologici ed ematochimici standard (emocromo completo e formula leucocitaria, conta piastrinica, elettroliti, glicemia, creatinemia, prove di funzionalità epatica, acido urico). I seguenti valori di base possono essere considerati come una linea-guida prima di iniziare la somministrazione di Copegus:

emoglobina ≥ 12 g/dl (femmine); ≥ 13 g/dl (maschi).

Nei pazienti che presentano una co-infezione da HIV-HCV, sono disponibili solo pochi dati sulla sicurezza e l'efficacia in soggetti con una conta dei CD4 inferiore a 200 cellule/ μ l. È quindi necessaria una certa cautela nel trattare pazienti con una bassa conta dei CD4.

Gli esami di laboratorio devono essere eseguiti alla seconda ed alla quarta settimana di terapia e, in seguito, periodicamente a seconda delle esigenze cliniche.

Per donne in età fertile: Le pazienti devono essere sottoposte ogni mese a un test di gravidanza di routine durante il trattamento e nei 4 mesi successivi. Le partner femminili di pazienti maschi devono essere sottoposte ogni mese a un test di gravidanza di routine durante il trattamento e nei 7 mesi successivi.

L'acido urico può aumentare con Copegus a causa dell'emolisi e, pertanto, i pazienti predisposti devono essere accuratamente controllati per lo sviluppo di gotta.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Studi di interazione sono stati eseguiti con ribavirina in associazione con peginterferone alfa-2a, interferone alfa-2b e antiacidi. Le concentrazioni di ribavirina sono simili se la ribavirina viene somministrata da sola o in associazione con interferone alfa-2b o peginterferone alfa-2a.

Una possibilità di interazioni può persistere fino a 2 mesi (5 emivite per la ribavirina) dopo il termine della terapia con Copegus a causa della sua lunga emivita.

I risultati di studi *in vitro* mediante preparati di microsomi di fegato di uomo e di ratto non hanno indicato alcun metabolismo della ribavirina mediato dal sistema enzimatico del citocromo P450. La ribavirina non inibisce gli enzimi del citocromo P450. Non vi sono prove fornite da studi di tossicità che la ribavirina induca gli enzimi epatici. Pertanto vi è una minima possibilità di interazioni basate sul sistema enzimatico P450.

Antiacidi: La biodisponibilità di 600 mg di ribavirina era diminuita dalla contemporanea somministrazione di un antiacido contenente magnesio, alluminio e meticone; l' AUC_{tr} diminuiva del 14%. È possibile che la minore biodisponibilità in questo studio fosse dovuta al ritardato transito della ribavirina o al pH modificato. Questa interazione non è considerata clinicamente rilevante.

Analoghi nucleosidici: È stato dimostrato che *in vitro* la ribavirina inibisce la fosforilazione della zidovudina e della stavudina. Non si conosce il significato clinico di questi risultati. Tuttavia questi risultati *in vitro* indicano la possibilità che l'impiego clinico concomitante di Copegus con zidovudina o stavudina potrebbe determinare un aumento della viremia plasmatica dell'HIV. Pertanto, si raccomanda di controllare attentamente i livelli plasmatici di HIV-RNA in pazienti trattati con Copegus contemporaneamente ad uno di questi due farmaci. Se i livelli di HIV-RNA aumentano, deve essere riesaminato l'impiego di Copegus in concomitanza con inibitori della trascrittasi inversa.

Didanosina (ddl): La somministrazione concomitante di ribavirina e didanosina non è raccomandata. L'esposizione alla didanosina o al suo metabolita attivo (dideossiadenosina 5'-trifosfato) risulta incrementata *in vitro* quando la didanosina è somministrata in concomitanza con la ribavirina. In associazione all'uso della ribavirina sono stati riferiti casi di insufficienza epatica letale, neuropatia periferica, pancreatite e iperlattatemia/acidosi lattica sintomatiche.

Azatioprina: La ribavirina può interferire con il metabolismo dell'azatioprina, in virtù del suo effetto inibitorio sulla inosin-monofosfato deidrogenasi. Tale interferenza può portare ad un accumulo di 6-metilinosina monofosfato (6-MTIMP), che è stata associata a mielotossicità in pazienti trattati con azatioprina. L'utilizzo concomitante di Copegus, interferone pegilato alfa-2a e azatioprina deve essere evitato. In casi individuali, nei quali il beneficio di somministrare contemporaneamente Copegus e azatioprina giustifica il rischio potenziale, si raccomanda di effettuare, durante la somministrazione dell'azatioprina, dei controlli ravvicinati dei parametri ematologici in modo da individuare i segni di mielotossicità e quindi interrompere il trattamento con entrambi i farmaci (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con co-infezione da HIV-HCV

In un sottostudio di farmacocinetica della durata di 12 settimane, volto a esaminare l'effetto della ribavirina sulla fosforilazione intracellulare di alcuni inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (lamivudina e zidovudina o stavudina), non sono emersi segni evidenti di interazione farmacologica in 47 pazienti con co-infezione da HIV-HCV. In considerazione però dell'elevata variabilità, gli intervalli di confidenza sono stati molto ampi. Sull'esposizione plasmatica alla ribavirina non è sembrata influire la concomitante somministrazione di inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI).

È stato riportato un peggioramento dell'anemia dovuto alla ribavirina quando la zidovudina è parte del regime utilizzato per trattare l'HIV, sebbene l'esatto meccanismo debba ancora essere chiarito. L'uso concomitante di ribavirina e zidovudina non è raccomandato a causa di un aumentato rischio di anemia (vedere paragrafo 4.4). Occorre prendere in considerazione la possibilità di sostituire la zidovudina in un regime di associazione ART se questo è già in corso. Questo è particolarmente importante in pazienti con anamnesi di anemia indotta da zidovudina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Dati preclinici: Un significativo potenziale teratogeno e/o embriocida è stato dimostrato per la ribavirina in tutte le specie animali in cui sono stati eseguiti studi adeguati a dosi ben al di sotto della dose raccomandata nell'uomo. Sono state osservate malformazioni del cranio, del palato, degli occhi, della mandibola, degli arti, dello scheletro e del tratto gastrointestinale. L'incidenza e la gravità degli effetti teratogeni aumentavano con l'aumentare della dose di ribavirina. La sopravvivenza dei feti e della prole era ridotta.

Pazienti di sesso femminile: Copegus non deve essere impiegato da donne in gravidanza (vedere paragrafo 4.3 e paragrafo 4.4). Bisogna usare un'estrema attenzione per evitare la gravidanza nelle pazienti donne. La terapia con Copegus non deve essere iniziata fino a quando non sia stato ottenuto un test di gravidanza negativo immediatamente prima di iniziare la terapia. Qualsiasi metodo di controllo delle nascite può fallire. Pertanto, è estremamente importante che donne in età fertile usino una forma di contraccezione efficace durante il trattamento e nei 4 mesi dopo che il trattamento è stato concluso; durante questo periodo di tempo deve essere eseguito di routine un test di gravidanza ogni mese. Se la paziente resta incinta durante il trattamento o entro i 4 mesi dalla sospensione del trattamento, questa deve essere avvisata del notevole rischio teratogeno della ribavirina per il feto.

Pazienti di sesso maschile e loro partner femminili: Bisogna usare un'estrema attenzione per evitare una gravidanza in partner di pazienti maschi che assumono Copegus. La ribavirina si accumula all'interno della cellula e viene eliminata dall'organismo molto lentamente. In studi eseguiti nell'animale, la ribavirina ha provocato alterazioni degli spermatozoi a dosi inferiori alla dose clinica. Non è noto se la ribavirina contenuta negli spermatozoi eserciti i suoi noti effetti teratogeni sulla fecondazione degli ovuli. Sia ai pazienti di sesso maschile che alle loro partner femminili in età fertile, pertanto, si deve consigliare di usare una forma di contraccezione efficace durante il trattamento con Copegus e nei 7 mesi dopo la conclusione del trattamento. Deve essere eseguito un test di gravidanza prima di iniziare la terapia. Gli uomini le cui partner siano in gravidanza devono essere istruiti ad usare un preservativo per ridurre al minimo il rilascio di ribavirina alla partner.

Allattamento: Non è noto se la ribavirina venga escreta nel latte umano. A causa della possibilità di reazioni avverse nei lattanti, l'allattamento deve essere sospeso prima di iniziare il trattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Copegus non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia, il peginterferone alfa, l'interferone alfa o altri medicinali usati in combinazione con Copegus possono avere un effetto. Leggere l'RCP dei medicinali usati in combinazione con Copegus per ulteriori informazioni.

4.8 Effetti indesiderati

L'anemia emolitica, che si verifica entro le prime settimane di trattamento, rappresenta il problema di sicurezza più importante correlato alla ribavirina. L'anemia emolitica associata alla ribavirina può comportare il deterioramento della funzionalità cardiaca e/o il peggioramento di una cardiopatia preesistente. In associazione all'emolisi sono stati altresì osservati rialzi nei valori dell'acido urico e della bilirubina indiretta in alcuni pazienti (vedere di seguito e paragrafo 4.4).

Gli eventi avversi elencati nel presente paragrafo rappresentano segnalazioni derivanti da studi clinici e/o reazioni avverse al farmaco emerse da segnalazioni spontanee prevalentemente in relazione all'uso di Copegus in combinazione con interferone alfa-2a o peginterferone alfa-2a.

Gli eventi avversi segnalati nei pazienti in terapia con Copegus in combinazione con interferone alfa-2a sono essenzialmente gli stessi che si osservano con Copegus in combinazione con peginterferone alfa-2a.

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Leggere anche l'RCP dei medicinali usati in combinazione con Copegus per informazioni sugli ulteriori effetti indesiderati segnalati per questi prodotti.

Epatite cronica C

Gli eventi avversi segnalati più di frequente con Copegus in associazione con peginterferone alfa-2a 180 µg erano in gran parte di gravità da lieve a moderata e per la maggior parte potevano essere trattati senza sospendere la terapia.

Epatite cronica C in pazienti precedentemente non responsivi

Nel complesso il profilo di sicurezza di Copegus in associazione con peginterferone alfa-2a in pazienti precedentemente non responsivi è stato simile a quello dei pazienti mai trattati in precedenza. In uno studio clinico condotto su pazienti non responsivi a una precedente terapia con interferone alfa-2b pegilato/ribavirina, che ha esposto i pazienti a 48 o 72 settimane di trattamento, la frequenza della sospensione del trattamento per eventi avversi o anomalie di laboratorio derivanti dal trattamento con peginterferone alfa-2a e Copegus è stata rispettivamente del 6% e del 7% nei bracci di trattamento per 48 settimane e rispettivamente del 12% e 13% nei bracci di trattamento per 72 settimane. Analogamente, per i pazienti con cirrosi o transizione a cirrosi, la frequenza della sospensione del trattamento con peginterferone alfa-2a e Copegus è stata più elevata nei bracci di trattamento di 72 settimane (13 % e 15%) rispetto ai bracci di trattamento di 48 settimane (6% e 6%). I pazienti che si erano ritirati dalla precedente terapia con interferone pegilato alfa-2b/ribavirina per tossicità ematologica sono stati esclusi dallo studio.

In un altro studio clinico i pazienti non responsivi con fibrosi avanzata o cirrosi (punteggio di Ishak di 3-6) e una bassa conta piastrinica al basale ($50.000/\text{mm}^3$) sono stati trattati per 48 settimane. Le anomalie ematologiche evidenziate da test di laboratorio che si sono osservate nel corso delle prime 20 settimane dello studio includevano anemia (il 26% dei pazienti ha manifestato un livello dell'emoglobina $<10 \text{ g/dl}$), neutropenia (il 30% ha manifestato un valore di $\text{CAN} <750/\text{mm}^3$) e trombocitopenia (il 13% ha manifestato una conta piastrinica $<50000/\text{mm}^3$) (vedere paragrafo 4.4).

Co-infezione da epatite cronica C e virus dell'immunodeficienza umana

Nei pazienti con co-infezione da HIV-HCV, i profili degli eventi avversi clinici riportati in relazione al peginterferone alfa-2a, in monoterapia o in combinazione con ribavirina, sono risultati simili a quelli osservati nei pazienti con sola infezione da HCV. In una percentuale $\geq 1\%$ e $\leq 2\%$ di pazienti co-infettati da HIV-HCV in terapia con Copegus in associazione con peginterferone alfa-2a sono stati riferiti altri effetti indesiderati: iperlattatemia/acidosi lattica, influenza, polmonite, labilità affettiva, apatia, dolore faringolaringeo, cheilite, lipodistrofia acquisita e cromaturia. Il trattamento con peginterferone alfa-2a è stato associato nelle prime 4 settimane a una diminuzione della conta assoluta di cellule CD4+ non accompagnata da una riduzione della percentuale di cellule CD4+. La riduzione della conta di cellule CD4+ è risultata reversibile con la riduzione del dosaggio o la cessazione della terapia. L'utilizzo di peginterferone alfa-2a non ha determinato un effetto negativo rilevabile sul controllo della viremia da HIV durante la terapia o il *follow-up*. Sono disponibili dati limitati sulla sicurezza nei pazienti co-infettati con conta di cellule CD4+ $< 200/\mu\text{l}$ (vedere l'RCP del peginterferone alfa-2a).

La Tabella 4 illustra gli effetti indesiderati segnalati in pazienti trattati con Copegus prevalentemente in associazione con peginterferone alfa-2a o interferone alfa-2a.

Tabella 4 Effetti indesiderati riportati con Copegus prevalentemente in associazione con peginterferone alfa-2a o interferone alfa-2a nei pazienti con HCV						
Sistema corporeo	Molto comune ≥ 1/10	Comune ≥ 1/100 - < 1/10	Non comune ≥ 1/1000 - < 1/100	Rara ≥ 1/10000 - < 1/1000	Molto rara < 1/10000	Frequenza non nota*
Infezioni ed infestazioni		Infezione delle vie aeree superiori, bronchite, candidosi orale, herpes simplex	Infezioni delle basse vie respiratorie, polmonite, infezioni delle vie urinarie, infezioni della cute	Endocardite, otite esterna		
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia, neutropenia	Trombocitopenia, linfadenopatia		Pancitopenia	Anemia aplastica	Aplasia pura dei globuli rossi
Disturbi del sistema immunitario			Sarcoidosi, tiroidite	Anafilassi, lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide	Porpora trombocitopenica idiopatica o trombotica	Rigetto di trapianto di fegato e rene, malattia di Vogt-Koyanagi-Harada
Patologie endocrine		Ipotiroidismo, ipertiroidismo	Diabete			
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia		Disidratazione			
Disturbi psichiatrici	Depressione, insonnia	Alterazione dell'umore, disturbi emozionali, ansia, aggressività, nervosismo, diminuzione del desiderio sessuale	Ideazione suicidaria, allucinazioni, rabbia	Suicidio, disturbi psicotici		Mania, disturbi bipolari, ideazione omicidiaria

Tabella 4 Effetti indesiderati riportati con Copegus prevalentemente in associazione con peginterferone alfa-2a o interferone alfa-2a nei pazienti con HCV

Sistema corporeo	Molto comune ≥ 1/10	Comune ≥ 1/100 - < 1/10	Non comune ≥ 1/1000 - < 1/100	Rara ≥ 1/10000 - < 1/1000	Molto rara < 1/10000	Frequenza non nota*
Patologie del sistema nervoso	Cefalea, capogiri, riduzione della concentrazione	Diminuzione della memoria, sincope, debolezza, emicrania, ipoestesia, iperestesia, parestesia, tremore, alterazione del gusto, incubi notturni, sonnolenza	Neuropatia periferica	Coma, convulsioni, paralisi facciale	Ischemia cerebrale	
Patologie dell'occhio		Visione offuscata, dolore oculare, infiammazione oculare, xeroftalmia	Emorragia retinica	Neuropatia ottica, papilledema, patologia vascolare della retina, retinopatia, ulcera corneale	Perdita della vista	Distacco sieroso della retina
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigini, otalgia, tinnito	Perdita dell'udito			
Patologie cardiache		Tachicardia, palpitazioni, edema periferico		Infarto del miocardio, scompenso cardiaco congestizio, angina, tachicardia sopraventricolare, aritmia, fibrillazione atriale, pericardite		

Tabella 4 Effetti indesiderati riportati con Copegus prevalentemente in associazione con peginterferone alfa-2a o interferone alfa-2a nei pazienti con HCV

Sistema corporeo	Molto comune ≥ 1/10	Comune ≥ 1/100 - < 1/10	Non comune ≥ 1/1000 - < 1/100	Rara ≥ 1/10000 - < 1/1000	Molto rara < 1/10000	Frequenza non nota*
Patologie vascolari		Vampate, ipotensione	Ipertensione	Emorragia cerebrale, vasculite		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea, tosse	Dispnea da sforzo, epistassi, rinofaringite, congestione dei seni nasali, congestione nasale, rinite, mal di gola	Respiro sibilante	Polmonite interstiziale con esito letale, embolia polmonare		
Patologie gastrointestinali	Diarrea, nausea, dolore addominale	Vomito, dispepsia, disfagia, ulcerazioni della bocca, emorragia gengivale, glossite, stomatite, flatulenza, costipazione, secchezza delle fauci	Emorragia gastrointestinale, cheilite, gengivite	Ulcera peptica, pancreatite		Colite ischemica, colite ulcerosa, pigmentazione della lingua
Patologie epatobiliari			Disfunzione epatica	Insufficienza epatica, colangite, steatosi		

Tabella 4 Effetti indesiderati riportati con Copegus prevalentemente in associazione con peginterferone alfa-2a o interferone alfa-2a nei pazienti con HCV

Sistema corporeo	Molto comune ≥ 1/10	Comune ≥ 1/100 - < 1/10	Non comune ≥ 1/1000 - < 1/100	Rara ≥ 1/10000 - < 1/1000	Molto rara < 1/10000	Frequenza non nota*
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia, dermatite, prurito, secchezza cutanea	Rash, aumento della sudorazione, psoriasi, orticaria, eczema, disturbi cutanei, reazione di fotosensibilità, sudorazione notturna			Necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, angioedema, eritema multiforme	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia, artralgia	Mal di schiena, artrite, debolezza muscolare, dolore osseo, dolore al collo, dolore muscolo-scheletrico, crampi muscolari		Miosite		Rabdomiolisi
Patologie urinarie e renali						Insufficienza renale e sindrome nefrotica
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Impotenza				
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione e	Piressia, brividi, dolore, astenia, affaticamento, irritabilità	Dolore toracico, malattia simil-influenzale, malessere, letargia, vampate, sete				

Tabella 4 Effetti indesiderati riportati con Copegus prevalentemente in associazione con peginterferone alfa-2a o interferone alfa-2a nei pazienti con HCV						
Sistema corporeo	Molto comune ≥ 1/10	Comune ≥ 1/100 - < 1/10	Non comune ≥ 1/1000 - < 1/100	Rara ≥ 1/10000 - < 1/1000	Molto rara < 1/10000	Frequenza non nota*
Esami diagnostici		Perdita di peso				
Traumatismo e avvelenamento				Sovradosaggio di sostanza		

* Identificati nell'esperienza post-marketing.

Valori di laboratorio: In studi clinici su Copegus in associazione con peginterferone alfa-2a o interferone alfa-2a, la maggioranza dei casi di valori di laboratorio anormali è stata trattata modificando la dose (vedere paragrafo 4.2). Con il trattamento di associazione con peginterferone alfa-2a e Copegus, fin nel 2% dei pazienti sono stati osservati aumenti dei livelli di ALT, che hanno indotto a modificare la dose o a sospendere il trattamento.

L'emolisi è la tossicità dose limitante della terapia con ribavirina. Una diminuzione dei livelli di emoglobina a <10 g/dl è stata osservata fin nel 15% dei pazienti trattati per 48 settimane con Copegus 1000/1200 mg in associazione con peginterferone alfa-2a e fin nel 19% dei pazienti trattati con Copegus in associazione con interferone alfa-2a. Quando Copegus alla dose di 800 mg veniva associato con peginterferone alfa-2a per 24 settimane, il 3% dei pazienti presentava una riduzione dei livelli di emoglobina a <10 g/dl. Nella maggior parte dei casi la diminuzione dell'emoglobina si è verificata precocemente nel periodo di trattamento e si è stabilizzata in concomitanza con un aumento compensatorio dei reticolociti.

La maggior parte dei casi di anemia, leucopenia e trombocitopenia era di lieve entità (grado 1 secondo l'OMS). Alterazioni dei valori di laboratorio di grado 2 secondo l'OMS sono state segnalate per quanto riguarda l'emoglobina (4% dei pazienti), i leucociti (24% dei pazienti) e le piastrine (2% dei pazienti). Una neutropenia modesta (conta neutrofila assoluta (CAN): 0,749-0,5x10⁹/l) e una neutropenia grave (CAN: <0,5x10⁹/l) è stata osservata nel 24% (216/887) e nel 5% (41/887) dei pazienti trattati con Copegus 1000/1200 mg per 48 settimane in associazione con peginterferone alfa-2a.

Un aumento dei valori relativi dell'acido urico e della bilirubina indiretta associati all'emolisi è stato osservato in alcuni pazienti trattati con Copegus impiegato in associazione con peginterferone alfa-2a o interferone alfa-2a e i valori sono tornati ai livelli basali entro 4 settimane dopo la conclusione della terapia. In casi rari (2/755) questo aumento era associato a manifestazioni cliniche (gotta acuta).

Valori di laboratorio per pazienti con co-infezione da HIV-HCV

Benché le tossicità ematologiche di neutropenia, trombocitopenia e anemia si siano verificate più frequentemente nei pazienti con HIV-HCV, è stato possibile gestirne la maggior parte mediante correzione del dosaggio e somministrazione di fattori di crescita, e raramente si è resa necessaria l'interruzione prematura del trattamento. Una riduzione della CAN al di sotto delle 500 cellule/mm³ è stata osservata rispettivamente nel 13% e nell'11% dei pazienti trattati con peginterferone alfa-2a in monoterapia e in terapia di combinazione. Una riduzione delle piastrine al di sotto di 50.000/mm³ è stata osservata rispettivamente nel 10% e nell'8% dei pazienti trattati con peginterferone alfa-2a in monoterapia e in

terapia di combinazione. Uno stato anemico (emoglobina < 10 g/dl) è stato riferito rispettivamente nel 7% e nel 14% dei pazienti trattati con peginterferone alfa-2a in monoterapia o in terapia di combinazione.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale.

Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio di Copegus negli studi clinici. In soggetti esposti a dosi quattro volte superiori alla dose massima raccomandata, sono state osservate ipocalcemia e ipomagnesemia. Nella maggior parte dei casi la ribavirina era stata somministrata per via endovenosa. In ragione dell'ampio volume di distribuzione della ribavirina, quantità significative di ribavirina non sono rimosse efficacemente dall'emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: nucleosidi e nucleotidi (esclusi gli inibitori della trascrittasi inversa)
Codice ATC: J05A B04.

Meccanismo d'azione: La ribavirina è un analogo nucleosidico sintetico che evidenzia un'attività *in vitro* nei confronti di alcuni virus a RNA e DNA. Non si conosce il meccanismo mediante il quale la ribavirina eserciti i suoi effetti contro l'HCV.

I livelli di HCV-RNA diminuiscono in maniera bifasica nei pazienti affetti da epatite C che rispondono alla terapia e che hanno ricevuto un trattamento con 180 µg di peginterferone alfa-2a. La prima fase della diminuzione si verifica dopo 24-36 ore dalla prima dose di peginterferone alfa-2a ed è seguita dalla seconda fase di diminuzione che continua nelle successive 4-16 settimane in pazienti che ottengono una risposta sostenuta. Copegus non ha avuto alcun effetto significativo sulla cinetica virale iniziale nelle prime 4-6 settimane in pazienti trattati con l'associazione di Copegus e di interferone alfa-2a pegilato o di interferone alfa.

Formulazioni orali di ribavirina in monoterapia sono state studiate come terapia dell'epatite cronica C in numerosi studi clinici. I risultati di questi studi hanno dimostrato che la monoterapia con ribavirina non aveva alcun effetto sull'eliminazione del virus dell'epatite (HCV-RNA), né sul miglioramento dell'istologia epatica dopo 6-12 mesi di terapia e 6 mesi di *follow-up*.

Efficacia clinica e sicurezza

Copegus in combinazione con antivirali ad azione diretta (Direct Acting Antivirals, DAA)

Leggere l'RCP del singolo agente antivirale ad azione diretta per una descrizione dettagliata dei dati clinici inerenti la relativa associazione. Nel presente RCP viene presentata soltanto la descrizione dell'uso di Copegus in combinazione con interferone (pegilato).

Copegus in combinazione con peginterferone alfa-2a

Predittività di risposta

Leggere l'RCP del peginterferone alfa-2a.

Risultati dello studio nei pazienti mai trattati in precedenza

L'efficacia e la sicurezza dell'associazione di Copegus e peginterferone alfa-2a sono state stabilite in due studi-pivot (NV15801 + NV15942), che includevano un totale di 2405 pazienti. La popolazione in studio comprendeva pazienti mai trattati con interferone (*naive*) affetti da epatite cronica C, confermata in base a livelli riconoscibili di HCV-RNA del siero, livelli elevati di ALT e una biopsia epatica concordante con epatite cronica C. Nello studio NR15961 sono stati inclusi solo pazienti con co-infezione da HIV-HCV (vedere Tabella 13). Questi pazienti presentavano una malattia da HIV stabile e un conteggio medio dei linfociti T CD4 di circa 500 cellule/ μ l.

Lo studio NV15801 (1121 pazienti trattati) ha messo a confronto l'efficacia di 48 settimane di trattamento con peginterferone alfa-2a (180 μ g 1 volta alla settimana) e Copegus (1000/1200 mg al giorno) con monoterapia con peginterferone alfa-2a o con una terapia di associazione con interferone alfa-2b e ribavirina. L'associazione di peginterferone alfa-2a e Copegus era significativamente piú efficace della terapia di associazione con interferone alfa-2b e ribavirina o della monoterapia con peginterferone alfa-2a.

Lo studio NV15942 (1284 pazienti trattati) ha messo a confronto l'efficacia di due periodi di trattamento (24 settimane rispetto a 48 settimane) e di due dosi di Copegus (800 mg rispetto a 1000/1200 mg).

Per i regimi di trattamento, la durata della terapia e i risultati dello studio nei pazienti con monoinfezione da HCV e nei pazienti con co-infezione da HIV-HCV, vedere rispettivamente le Tabelle 5, 6, 7 e 13. La risposta virologica era definita come HCV-RNA non identificabile in base alla misurazione con il test dell'HCV COBAS AMPLICOR™, versione 2.0 (limite di identificazione 100 copie/ml equivalenti a 50 unità internazionali/ml) e la risposta sostenuta era definita dalla presenza di un campione negativo circa 6 mesi dopo il termine della terapia.

Tabella 5 Risposta virologica nella popolazione globale (che comprende pazienti non cirrotici e cirrotici)	Studio NV15942	Studio NV15801	
	Copegus 1000/1200 mg e Peginterferone alfa-2a 180 μ g (N=436) 48 settimane	Copegus 1000/1200 mg e Peginterferone alfa-2a 180 μ g (N=453) 48 settimane	Ribavirina 1000/1200 mg e Interferone alfa-2b 3 MUI (N=444) 48 settimane
Risposta al termine del trattamento	68%	69%	52%
Risposta sostenuta globale	63%	54%*	45%*

*IC al 95% per la differenza: valore p dal 3% al 16% (test di Cochran-Mantel-Haenszel stratificato) = 0,003.

Le risposte virologiche dei pazienti con sola infezione da HCV trattati con l'associazione di Copegus e peginterferone alfa-2a in relazione al genotipo e alla carica virale pre-trattamento nonché al genotipo, alla carica virale pre-trattamento e alla risposta virologica rapida alla settimana 4, sono riassunte rispettivamente nella Tabella 6 e nella Tabella 7. I risultati dello studio NV15942 forniscono il razionale per raccomandare il regime di trattamento basato sul genotipo, sulla carica virale basale e sulla risposta virologica alla settimana 4 (vedere le Tabelle 1, 6 e 7).

La differenza fra i regimi di trattamento non era in generale influenzata dalla presenza/assenza di cirrosi, per cui le raccomandazioni per il trattamento sono indipendenti da queste caratteristiche di base per il genotipo 1, 2 o 3.

Tabella 6 Risposta virologica sostenuta in base al genotipo e alla carica virale pre-trattamento dopo terapia di associazione con Copegus e peginterferone alfa-2a						
	Studio NV15942				Studio NV15801	
	Copegus 800 mg e PEG-IFN alfa-2a 180 µg 24 settimane	Copegus 1000/1200 mg e PEG-IFN alfa-2a 180 µg 24 settimane	Copegus 800 mg e PEG-IFN alfa-2a 180 µg 48 settimane	Copegus 1000/1200 mg e PEG-IFN alfa-2a 180 µg 48 settimane	Copegus 1000/1200 mg e PEG-IFN alfa-2a 180 µg 48 settimane	Ribavirina 1000/1200 mg e Interferone alfa-2b 3 MUI 48 settimane
Genotipo 1	29% (29/101)	42% (49/118)†	41% (102/250)*	52% (142/271)*†	45% (134/298)	36% (103/285)
Bassa carica virale	41% (21/51)	52% (37/71)	55% (33/60)	65% (55/85)	53% (61/115)	44% (41/94)
Alta carica virale	16% (8/50)	26% (12/47)	36% (69/190)	47% (87/186)	40% (73/182)	33% (62/189)
Genotipo 2/3	84% (81/96)	81% (117/144)	79% (78/99)	80% (123/153)	71% (100/140)	61% (88/145)
Bassa carica virale	85% (29/34)	83% (39/47)	88% (29/33)	77% (37/48)	76% (28/37)	65% (34/52)
Alta carica virale	84% (52/62)	80% (78/97)	74% (49/66)	82% (86/105)	70% (72/103)	58% (54/93)
Genotipo 4	0% (0/5)	67% (8/12)	63% (5/8)	82% (9/11)	77% (10/13)	45% (5/11)

Bassa carica virale= ≤ 800.000 UI/ml; alta carica virale= > 800.000 UI/ml.

* Copegus 1000/1200 mg + peginterferone alfa-2a 180 µg, per 48 settimane vs. Copegus 800 mg + peginterferone alfa-2a 180 µg per 48 settimane: rapporto di probabilità (IC al 95%) = 1,52 (1,07 – 2,17); valore di p (test di Cochran-Mantel-Haenszel stratificato) = 0,020.

† Copegus 1000/1200 mg + peginterferone alfa-2a 180 µg, per 48 settimane vs. Copegus 1000/1200 mg + peginterferone alfa-2a 180 µg per 24 settimane: rapporto di probabilità (IC al 95%) = 2,12 (1,30 – 3,46); valore di p (test di Cochran-Mantel-Haenszel stratificato) = 0,002.

La possibilità di ridurre la durata del trattamento a 24 settimane nei pazienti con genotipo 1 e 4 è stata studiata sulla base di una risposta virologica rapida sostenuta osservata in pazienti con risposta virologica rapida alla settimana 4 negli studi NV15942 e ML17131 (vedere Tabella 7).

Tabella 7 Risposta virologica sostenuta in base alla risposta virologica rapida osservata alla settimana 4 per il genotipo 1 e 4 dopo la terapia di associazione con Copegus e peginterferone alfa-2a in pazienti con HCV.			
	Studio NV15942		Studio ML17131
	Copegus 1000/1200 mg & Peginterferone alfa-2a 180 µg 24 settimane	Copegus 1000/1200 mg & Peginterferone alfa-2a 180 µg 48 settimane	Copegus 1000/1200 mg & Peginterferone alfa-2a 180 µg 24 settimane
Genotipo 1 RVR	90% (28/31)	92% (47/51)	77% (59/77)
Bassa carica virale	93% (25/27)	96% (26/27)	80% (52/65)

Alta carica virale	75% (3/4)	88% (21/24)	58% (7/12)
Genotipo 1 non RVR	24% (21/87)	43% (95/220)	-
Bassa carica virale	27% (12/44)	50% (31/62)	-
Alta carica virale	21% (9/43)	41% (64/158)	-
Genotipo 4 RVR	(5/6)	(5/5)	92% (22/24)
Genotipo 4 non RVR	(3/6)	(4/6)	-

Bassa carica virale ≤ 800.000 UI/ml; alta carica virale > 800.000 UI/ml.

RVR = risposta virale rapida (HCV-RNA non rilevabile) alla settimana 4 e HCV-RNA non rilevabile alla settimana 24

Sebbene limitati, i dati indicano che una riduzione della durata del trattamento a 24 settimane può essere associata ad un più alto rischio di ricaduta (vedere Tabella 8).

Tabella 8 Ricaduta della risposta virologica al termine del trattamento per pazienti con risposta virologica rapida			
	Studio NV15942		Studio NV15801
	Copegus 1000/1200 mg & Peginterferone alfa-2a 180 µg 24 settimane	Copegus 1000/1200 mg & Peginterferone alfa-2a 180 µg 48 settimane	Copegus 1000/1200 mg & Peginterferone alfa-2a 180 µg 48 settimane
Genotipo 1 RVR	6,7% (2/30)	4,3% (2/47)	0% (0/24)
Bassa carica virale	3,8% (1/26)	0% (0/25)	0% (0/17)
Alta carica virale	25% (1/4)	9,1% (2/22)	0% (0/7)
Genotipo 4 RVR	(0/5)	(0/5)	0% (0/4)

La possibilità di ridurre la durata del trattamento a 16 settimane in pazienti con genotipo 2 o 3 è stata analizzata sulla base della risposta virologica sostenuta osservata in pazienti che hanno manifestato una risposta virologica rapida entro la settimana 4 nello studio NV17317 (vedere Tabella 9).

Nello studio NV17317 eseguito su pazienti infettati con genotipo virale 2 o 3, tutti i pazienti hanno ricevuto peginterferone alfa-2a 180 µg s.c. alla settimana e una dose di Copegus da 800 mg e sono stati randomizzati al trattamento sia di 16 che di 24 settimane. Nel complesso il trattamento di 16 settimane ha determinato una risposta virale sostenuta inferiore (65 %) rispetto al trattamento di 24 settimane (76 %) (p < 0,0001).

La risposta virale sostenuta conseguita con 16 settimane di trattamento e con 24 settimane di trattamento è stata inoltre valutata in un'analisi di sottogruppo retrospettiva eseguita sui pazienti HCV-RNA-negativi entro la settimana 4 e con una LVL al basale (vedere Tabella 9).

Tabella 9 Risposta virologica sostenuta complessiva e basata sulla risposta virale rapida entro la settimana 4 per pazienti con HCV di genotipo virale 2 o 3 dopo terapia di combinazione con Copegus e peginterferone alfa-2a

Studio NV17317				
	Copegus 800 mg e Peginterferone alfa-2a 180 µg 16 settimane	Copegus 800 mg e Peginterferone alfa-2a 180 µg 24 settimane	Differenza di trattamento IC 95%	Valore di p
Genotipo 2 o 3	65% (443/679)	76% (478/630)	-10,6% [-15,5% ; -0,06%]	P<0,0001
Genotipo 2 o 3 e RVR	82% (378/461)	90% (370/410)	-8,2% [-12,8% ; -3,7%]	P=0,0006
Bassa carica virale	89% (147/166)	94% (141/150)	-5,4% [-12% ; 0,9%]	P=0,11
Alta carica virale	78% (231/295)	88% (229/260)	-9,7% [-15,9% ; -3,6%]	P=0,002

Bassa carica virale = ≤ 800.000 UI/ml al basale; alta carica virale = > 800.000 UI/ml al basale, RVR = risposta virale rapida (HCV-RNA-negativo) alla settimana 4.

Non è attualmente chiaro se una dose più elevata di Copegus (ad esempio 1000/1200 mg/die sulla base del peso corporeo) comporti percentuali di SVR più elevate rispetto agli 800 mg/die, quando il trattamento è abbreviato a 16 settimane.

I dati emersi hanno indicato che la riduzione della durata del trattamento a 16 settimane è associata a un più elevato rischio di recidiva (vedere Tabella 10).

Tabella 10 Recidiva di risposta virologica al termine del trattamento in soggetti con genotipo 2 o 3 con una risposta virologica rapida

Studio NV17317				
	Copegus 800 mg e Peginterferone alfa-2a 180 µg 16 settimane	Copegus 800 mg e Peginterferone alfa-2a 180 µg 24 settimane	Differenza di trattamento IC 95%	Valore di p
Genotipo 2 o 3 e RVR	15% (67/439)	6% (23/386)	9,3% [5,2% ; 13,6%]	P<0,0001
Bassa carica virale	6% (10/155)	1% (2/141)	5% [0,6% ; 10,3%]	P=0,04
Alta carica virale	20% (57/284)	9% (21/245)	11,5% [5,6% ; 17,4%]	P=0,0002

Epatite cronica C in pazienti precedentemente non responsivi

Nello studio MV17150, i pazienti risultati non responsivi alla precedente terapia con interferone pegilato alfa-2b più ribavirina sono stati randomizzati a quattro diversi trattamenti:

- peginterferone alfa-2a 360 µg /settimana per 12 settimane, seguiti da 180 µg/settimana per ulteriori 60 settimane;
- peginterferone alfa-2a 360 µg /settimana per 12 settimane, seguiti da 180 µg/settimana per ulteriori 36 settimane;
- peginterferone alfa-2a 180 µg /settimana per 72 settimane;
- peginterferone alfa-2a 180 µg /settimana per 48 settimane.

Tutti i pazienti hanno ricevuto Copegus (1000 o 1200 mg/die) in associazione con peginterferone alfa-2a. Tutti i bracci di trattamento sono stati sottoposti a un *follow-up* senza trattamento di 24 settimane.

Le diverse analisi di regressione e di gruppi accorpati per valutare l'influenza della durata del trattamento e dell'utilizzo della dose di induzione hanno chiaramente identificato la durata del trattamento di 72 settimane come il principale elemento determinante il conseguimento di una risposta virologica sostenuta. Nella tabella 11 sono illustrate le differenze in termini di risposta virologica sostenuta (SVR) in relazione alla durata del trattamento, ai dati demografici e alle migliori risposte ottenute dal precedente trattamento.

Tabella 11 Risposta virologica (RV) a 12 settimane e risposta virologica sostenuta (SVR) in pazienti con risposta virologica a 12 settimane dopo il trattamento con la terapia di associazione Copegus e peginterferone alfa-2a in pazienti non responsivi a peginterferone alfa-2b più ribavirina			
	Copegus 1000/1200 mg e peginterferone alfa-2a 360/180 o 180 µg 72 o 48 settimane (N = 942) Pazienti con RV alla settimana 12^a (N = 876)	Copegus 1000/1200 mg e peginterferone alfa-2a 360/180 o 180 µg 72 settimane (N = 473) SVR in pazienti con RV alla settimana 12^b (N = 100)	Copegus 1000/1200 mg e peginterferone alfa-2a 360/180 o 180 µg 48 settimane (N = 469) SVR in pazienti con RV alla settimana 12^b (N = 57)
Globale	18 % (157/876)	57 % (57/100)	35 % (20/57)
Bassa carica virale	35 % (56/159)	63 % (22/35)	38 % (8/21)
Alta carica virale	14 % (97/686)	54 % (34/63)	32 % (11/34)
Genotipo 1/4	17 % (140/846)	55 % (52/94)	35 % (16/46)
Bassa carica virale	35 % (54/154)	63 % (22/35)	37 % (7/19)
Alta carica virale	13 % (84/663)	52 % (30/58)	35 % (9/26)
Genotipo 2/3	58 % (15/26)	(4/5)	(3/10)
Bassa carica virale	(2/5)	—	(1/2)
Alta carica virale	(11/19)	(3/4)	(1/7)
Stato cirrotico			
Cirrosi	8 % (19/239)	(6/13)	(3/6)
Senza cirrosi	22 % (137/633)	59 % (51/87)	34 % (17/50)
Migliore Risposta durante il precedente trattamento			
Riduzione $\geq 2\log_{10}$ di HCV-RNA	28 % (34/121)	68 % (15/22)	(6/12)
Riduzione $< 2\log_{10}$ di HCV-RNA	12 % (39/323)	64 % (16/25)	(5/14)
Risposta migliore precedente mancante	19 % (84/432)	49 % (26/53)	29 % (9/31)

Alta carica virale = >800.000 UI/ml, bassa carica virale = ≤ 800.000 UI/ml.

a I pazienti che hanno raggiunto una soppressione virale alla settimana 12 (livelli non rilevabili HCV-RNA definiti come <50 UI/ml) sono stati considerati avere una risposta virologica alla settimana 12. I pazienti con risultati mancanti relativi all'HCV-RNA alla settimana 12 sono stati esclusi dall'analisi.

b I pazienti che hanno raggiunto una soppressione virale alla settimana 12 ma con risultati mancanti relativi all'HCV-RNA alla fine del *follow-up* sono stati considerati non responsivi.

Nello studio HALT-C i pazienti affetti da epatite cronica C e fibrosi avanzata o cirrosi risultati non responsivi a una precedente terapia con interferone alfa o interferone alfa pegilato, in monoterapia o in terapia di associazione con ribavirina, sono stati trattati con peginterferone alfa-2a 180 mcg/settimana e

Copegus 1000/1200 mg una volta al giorno. I pazienti che hanno raggiunto livelli non rilevabili di HCV-RNA dopo 20 settimane di trattamento hanno continuato la terapia di associazione con peginterferone alfa-2a più Copegus per un totale di 48 settimane e sono stati poi sottoposti a *follow-up* per 24 settimane dopo il termine del trattamento. La probabilità di risposta virologica sostenuta variava in funzione del precedente regime terapeutico (vedere Tabella 12).

Tabella 12 Risposta virologica sostenuta nello studio HALT-C in una popolazione di pazienti non responsivi a un trattamento precedente	
	Copegus 1000/1200 mg e peginterferone alfa-2a 180 µg 48 settimane
Trattamento precedente	
Interferone	27 % (70/255)
Interferone pegilato	34 % (13/38)
Interferone più ribavirina	13 % (90/692)
Interferone pegilato più ribavirina	11 % (7/61)

Pazienti con HCV con livelli dell'ALT nella norma

Nello studio NR16071 i pazienti con HCV e livelli dell'ALT nella norma sono stati randomizzati a ricevere peginterferone alfa-2a 180 µg /settimana con una dose di Copegus di 800 mg/die per 24 o 48 settimane, seguiti da 24 settimane di *follow-up* senza trattamento oppure, nel gruppo di controllo, 72 settimane senza trattamento. I valori di SVR rilevati nei bracci di trattamento di questo studio sono stati analoghi a quelli dei corrispondenti bracci di trattamento dello studio NV15942.

Bambini e adolescenti

Nello studio CHIPS (Studio Pediatrico Internazionale sull'Epatite Cronica C) promosso dagli sperimentatori, 65 bambini e adolescenti (6-18 anni) con infezione cronica da HCV sono stati trattati con peginterferone alfa-2a 100 µg/m² sc una volta alla settimana e Copegus 15 mg/kg/die per 24 settimane (genotipi 2 e 3) o 48 settimane (tutti gli altri genotipi). Dati di sicurezza preliminari e limitati non hanno dimostrato un discostamento evidente dal profilo di sicurezza noto per la combinazione negli adulti con infezione cronica da HCV; tuttavia, è da sottolineare il fatto che non è stato riportato il potenziale impatto sulla crescita. I dati di efficacia sono stati simili a quelli riportati negli adulti.

Pazienti con co-infezione da HIV-HCV

Le risposte virologiche in relazione al genotipo e alla carica virale pre-trattamento per pazienti con co-infezione da HIV-HCV trattati con Copegus e peginterferone alfa-2a in terapia di combinazione sono riassunti nella sottostante Tabella 13.

Tabella 13 Risposta virologica sostenuta in base a genotipo e carica virale pre-trattamento dopo la terapia di associazione con Copegus e peginterferone alfa-2a in pazienti con co-infezione da HIV-HCV			
Studio NR15961			
	Interferone alfa-2a 3 MUI e Copegus 800 mg 48 settimane	Peginterferone alfa-2a 180 µg e Placebo 48 settimane	Peginterferone alfa-2a 180 µg e Copegus 800 mg 48 settimane
Tutti i pazienti	12% (33/285)*	20% (58/286)*	40% (116/289)*

Genotipo 1	7% (12/171)	14% (24/175)	29% (51/176)
Bassa carica virale	19% (8/42)	38% (17/45)	61% (28/46)
Alta carica virale	3% (4/129)	5% (7/130)	18% (23/130)
Genotipo 2-3	20% (18/89)	36% (32/90)	62% (59/95)
Bassa carica virale	27% (8/30)	38% (9/24)	61% (17/28)
Alta carica virale	17% (10/59)	35% (23/66)	63% (42/67)

Bassa carica virale = ≤ 800.000 UI/ml; alta carica virale = >800.000 UI/ml.

*Peginterferone alfa-2a 180 μ g + Copegus 800 mg vs. interferone alfa-2a 3 MUI + Copegus 800 mg: rapporto di probabilità (IC al 95%) = 5,40 (3,42-8,54), valore di P (test di Cochran-Mantel-Haenszel stratificato) = $< 0,0001$.

*Peginterferone alfa-2a 180 μ g + Copegus 800 mg vs. peginterferone alfa-2a 180 μ g: rapporto di probabilità (IC al 95%) = 2,89 (1,93-4,32), valore di P (test di Cochran-Mantel-Haenszel stratificato) = $< 0,0001$.

*Interferone alfa-2a 3 MUI + Copegus 800 mg vs. peginterferone alfa-2a 180 μ g: rapporto di probabilità (IC al 95%) = 0,53 (0,33-0,85), valore di P (test di Cochran-Mantel-Haenszel stratificato) = $< 0,0084$.

Uno studio successivo (NV18209) condotto in pazienti con co-infezione da HCV (genotipo 1) e HIV ha confrontato il trattamento con peginterferone alfa-2a 180 μ g/settimana con Copegus 800 mg o 1000 mg (<75 kg)/1200 mg (≥ 75 kg) somministrati giornalmente per 48 settimane. Lo studio non presentava la potenza necessaria per avanzare considerazioni di efficacia. I profili di sicurezza in entrambi i gruppi di trattamento con Copegus sono risultati coerenti con il profilo di sicurezza noto relativo alla terapia di associazione con peginterferone alfa-2a più Copegus e non hanno indicato alcuna differenza rilevante, ad eccezione di un lieve incremento dell'anemia nel braccio trattato con Copegus a dosi elevate.

Ribavirina in combinazione con interferone alfa-2a

L'efficacia terapeutica dell'interferone alfa-2a da solo e in combinazione con ribavirina orale è stata confrontata in studi clinici eseguiti in pazienti *naive* (mai trattati in precedenza) e in pazienti con recidiva affetti da epatite cronica C documentata dal punto di vista virologico, biochimico ed istologico. Sei mesi dopo la conclusione del trattamento sono stati valutati la risposta biochimica e virologica sostenuta ed il miglioramento istologico.

Un aumento statisticamente significativo di 10 volte (dal 4% al 43%; $p < 0,01$) della risposta virologica e biochimica sostenuta è stato osservato nei pazienti con recidiva (M23136; N = 99). Il favorevole profilo della terapia di associazione era rispecchiato anche dalle percentuali di risposta relative al genotipo dell'HCV o alla carica virale basale. Nei bracci della terapia di associazione e della monoterapia con interferone, le percentuali di risposta sostenuta nei pazienti con genotipo 1 dell'HCV erano rispettivamente del 28% vs. 0% e con genotipo 2/3 (nell'originale genotipo non-1, *ndt*) erano del 58% vs. 8%. Inoltre il miglioramento istologico era a favore della terapia di associazione. Risultati favorevoli (monoterapia vs. terapia di associazione: 6% vs 48%, $p < 0,04$) ottenuti da un piccolo studio pubblicato in pazienti *naive* (N=40) sono stati riferiti con l'impiego di interferone alfa-2a (3 MUI 3 volte alla settimana) con ribavirina.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La ribavirina viene assorbita rapidamente dopo somministrazione orale di una dose singola di Copegus (T_{max} mediano = 1-2 ore). L'emivita media in fase terminale della ribavirina dopo dosi singole di Copegus va da 140 a 160 ore. I dati della letteratura relativi alla ribavirina dimostrano che l'assorbimento è esteso con circa il 10% di una dose radiomarcata escreta nelle feci. Tuttavia, la biodisponibilità assoluta è di circa il 45%-65%, il che sembra dovuto ad un metabolismo di primo passaggio. Esiste un rapporto approssimativamente lineare fra la dose e l' $AUC_{0-\infty}$ dopo dosi singole di 200-1200 mg di ribavirina. In media, l'eliminazione orale apparente della ribavirina dopo dosi singole di 600 mg di Copegus va da 22 a 29 litri/ora. Il volume di distribuzione è di circa 4.500 litri dopo somministrazione di Copegus. La ribavirina non si lega alle proteine plasmatiche.

È stato dimostrato che la ribavirina ha un'elevata variabilità farmacocinetica inter- e intra-soggetto dopo dosi orali singole di Copegus (variabilità intra-soggetto inferiore o pari al 25% sia per l'AUC che per la C_{max}), che può essere dovuta ad un esteso metabolismo di primo passaggio, nonché al trasferimento entro e al di fuori del compartimento plasmatico.

Il trasporto della ribavirina nei compartimenti non-plasmatici è stato studiato a fondo nei globuli rossi ed è stato riconosciuto che avviene principalmente tramite un trasportatore nucleosidico equilibrativo di tipo e_s . Questo tipo di trasportatore è presente praticamente in tutti i tipi cellulari e può spiegare l'elevato volume di distribuzione della ribavirina. Il rapporto tra le concentrazioni di ribavirina nel sangue intero e nel plasma è di circa 60:1; la ribavirina in eccesso nel sangue intero esiste sotto forma di nucleotidi della ribavirina sequestrati negli eritrociti.

La ribavirina segue due vie metaboliche: 1) una via di fosforilazione reversibile, 2) una via di degradazione che implica la deribossilazione e l'idrolisi amidica per dare un metabolita triazol-carbossiacido. La ribavirina ed entrambi i suoi metaboliti triazol-carbossamide e acido triazol-carbossilico vengono escreti per via renale.

Dopo somministrazione ripetuta, la ribavirina si accumula largamente nel plasma con un rapporto di 6 volte tra l' AUC_{12hr} tra dose ripetuta e dose singola in base ai dati della letteratura. Dopo somministrazione orale di 600 mg due volte al giorno, l'equilibrio dinamico è stato raggiunto entro circa 4 settimane, con concentrazioni plasmatiche medie all'equilibrio dinamico di circa 2.200 ng/ml. Dopo sospensione della somministrazione, l'emivita era di circa 300 ore, il che probabilmente rispecchia la lenta eliminazione dai compartimenti non plasmatici.

Effetto del cibo: La biodisponibilità di una dose orale singola di 600 mg di Copegus è stata aumentata dal contemporaneo consumo di un pasto ricco di grassi. I parametri dell'esposizione alla ribavirina $AUC_{(0-192h)}$ e C_{max} sono aumentati rispettivamente del 42% e del 66% quando Copegus è stato assunto nel corso di una prima colazione ricca di grassi rispetto a quando è stato assunto a digiuno. Non si conosce l'importanza clinica dei risultati di questo studio in dose singola. L'esposizione alla ribavirina dopo somministrazione ripetuta a stomaco pieno è risultata paragonabile in pazienti trattati con peginterferone alfa-2a e Copegus e con interferone alfa-2b e ribavirina. Per ottenere concentrazioni plasmatiche ottimali di ribavirina, si raccomanda di assumere la ribavirina a stomaco pieno.

Funzionalità renale: La *clearance* apparente della ribavirina è ridotta nei pazienti con *clearance* della creatinina ≤ 50 ml/min, inclusi i pazienti con ESRD in emodialisi cronica, che mostrano circa il 30% dei valori riscontrati nei pazienti con funzionalità renale normale. Sulla base di un piccolo studio in pazienti con insufficienza renale moderata o severa (*clearance* della creatinina ≤ 50 ml/min) che assumevano dosi giornaliere ridotte di Copegus pari a 600 mg e 400 mg, rispettivamente, si è riscontrato un'esposizione plasmatica alla ribavirina (AUC) più elevata del 20-30% rispetto ai pazienti con funzionalità renale normale (*clearance* della creatinina > 80 ml/min) che assumevano Copegus al dosaggio standard. In pazienti con ESRD in emodialisi cronica che hanno ricevuto dosi di Copegus pari a 200 mg al giorno, è stata rilevata un'esposizione media di ribavirina (AUC) inferiore di circa il 20% rispetto a quella riscontrata in pazienti con funzionalità renale normale e in terapia con dosaggio giornaliero standard di Copegus pari a 1000/1200 mg. La ribavirina plasmatica è rimossa dall'emodialisi con un rapporto di estrazione di circa il 50%; tuttavia, in ragione dell'ampio volume di distribuzione di questa sostanza, quantità significative di ribavirina non sono rimosse dall'organismo efficacemente dall'emodialisi. In pazienti con insufficienza renale moderata e severa in terapia con le dosi valutate in questo studio, si è osservato un aumento della percentuale di reazioni avverse al farmaco.

In funzione della simulazione e del modello farmacocinetici in pazienti con compromissione significativa della funzionalità renale si raccomanda di apportare aggiustamenti della dose (vedere paragrafo 4.2). Ci si aspetta che questi aggiustamenti del dosaggio comportino esposizioni plasmatiche di ribavirina paragonabili a quelle ottenute in pazienti con funzionalità renale normale trattati con il dosaggio standard

di Copegus. La maggior parte delle raccomandazioni posologiche è stata ricavata da simulazioni e modelli farmacocinetici e non è stata valutata in studi clinici.

Funzionalità epatica: La farmacocinetica di dosi singole di ribavirina in pazienti con disfunzione epatica lieve, moderata o grave (Classificazione di Child-Pugh A, B o C) è simile a quella dei controlli normali.

Pazienti anziani di età superiore a 65 anni: Non sono state eseguite valutazioni farmacocinetiche specifiche in soggetti anziani. Tuttavia, in uno studio pubblicato di farmacocinetica di popolazione, l'età non è risultata un fattore-chiave nella cinetica della ribavirina; la funzionalità renale è il fattore determinante.

Pazienti di età inferiore a 18 anni: Leggere l'RCP dei medicinali il cui uso è indicato in associazione con Copegus per questa popolazione. In pazienti di età inferiore ai 18 anni non sono state condotte analisi di farmacocinetica.

Farmacocinetica di popolazione: È stata eseguita un'analisi di farmacocinetica di popolazione utilizzando i valori delle concentrazioni plasmatiche ottenuti da cinque studi clinici. Mentre il peso corporeo e la razza erano covariate statisticamente significative nel modello di *clearance*, solo l'effetto del peso corporeo era clinicamente significativo. La *clearance* aumentava in funzione del peso corporeo ed era prevista variare da 17,7 a 24,8 l/h nell'intervallo di peso compreso tra 44 e 155 kg. La *clearance* della creatinina (più elevata di 34 ml/minuto) non ha modificato la *clearance* della ribavirina.

Trasferimento nel liquido seminale: È stato studiato il trasferimento seminale della ribavirina. Le concentrazioni di ribavirina nel liquido seminale sono approssimativamente due volte più alte rispetto al siero. Tuttavia l'esposizione sistemica alla ribavirina di un partner di sesso femminile dopo un rapporto sessuale con un paziente in trattamento, è stata valutata e rimane estremamente limitata rispetto alla concentrazioni terapeutiche plasmatiche della ribavirina.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La ribavirina è embriotossica e/o teratogena a dosi molto inferiori alla dose umana raccomandata in tutte le specie animali in cui sono stati eseguiti studi adeguati. Sono state osservate malformazioni del cranio, del palato, degli occhi, della mandibola, degli arti, dello scheletro e del tratto gastrointestinale. L'incidenza e la gravità degli effetti teratogeni aumentavano con l'aumentare della dose. La sopravvivenza dei feti e della prole è ridotta.

Gli eritrociti sono un *target* primario della tossicità per la ribavirina in studi eseguiti nell'animale, compresi studi eseguiti nel cane e nella scimmia. L'anemia si verifica poco dopo l'inizio della somministrazione, ma è rapidamente reversibile all'interruzione del trattamento. Anemia ipoplastica è stata osservata solo nei ratti alla dose elevata di 160 mg/kg al giorno nello studio subcronico.

Una diminuzione del numero di leucociti e/o di linfociti era costantemente osservata negli studi di tossicità a dose ripetuta con ribavirina nei roditori e nel cane e transitoriamente in scimmie a cui era somministrata ribavirina nello studio subcronico. Gli studi di tossicità a dose ripetuta nel ratto hanno mostrato una deplezione linfoide timica e/o una deplezione delle aree timo-dipendenti della milza (guaine linfoidi periarteriolari, polpa bianca) e dei linfonodi mesenterici. Dopo somministrazione ripetuta di ribavirina nel cane, sono stati osservati un aumento della dilatazione/necrosi delle cripte intestinali del duodeno nonché un'inflammatione cronica del tenue ed erosione dell'ileo.

In studi con dose ripetuta eseguiti nel topo per studiare gli effetti della ribavirina sui testicoli e sugli spermatozoi, le anomalie degli spermatozoi si sono verificate negli animali a dosi ben al di sotto delle dosi terapeutiche. Alla cessazione del trattamento, entro uno o due cicli spermatogenici si è avuto un recupero praticamente totale dalla tossicità testicolare indotta dalla ribavirina.

Studi di genotossicità hanno dimostrato che la ribavirina esercita una certa attività genotossica. La ribavirina è risultata attiva in un test di trasformazione *in vitro*. Un'attività genotossica è stata osservata *in vivo* nel test del micronucleo nel topo. Un test dominante letale nel ratto è risultato negativo, a indicazione del fatto che, se le mutazioni si verificavano nel ratto, non erano trasmesse tramite gameti maschili. La ribavirina è un possibile cancerogeno per l'uomo.

La somministrazione di ribavirina e di peginterferone alfa-2a in associazione non ha provocato alcuna tossicità imprevista nella scimmia. La principale alterazione correlata al trattamento è stata un'anemia reversibile da lieve a moderata, la cui gravità è risultata superiore a quella provocata da ciascun principio attivo da solo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Amido di mais pregelatinizzato
Carbossimetilamido sodico (tipo A)
Cellulosa microcristallina
Amido di mais
Magnesio stearato

Rivestimento con film:

Ipromellosa
Talco
Titanio diossido (E 171)
Ossido di ferro giallo (E 172)
Ossido di ferro rosso (E 172)
Dispersione acquosa di etilcellulosa
Triacetina

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

4 anni

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Copegus è fornito in flaconi di polietilene ad alta densità (HDPE) con tappo a vite di polipropilene a prova di bambino, contenenti 28, 42, 112 o 168 compresse. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche S.p.A.
Piazza Durante 11
20131 Milano

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

“200 mg compresse rivestite con film” 28 compresse	AIC n°035745037
“200 mg compresse rivestite con film” 42 compresse	AIC n°035745013
“200 mg compresse rivestite con film” 112 compresse	AIC n°035745049
“200 mg compresse rivestite con film” 168 compresse	AIC n°035745025

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: agosto 2003
Data dell'ultimo rinnovo: aprile 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Determinazione AIFA del

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Copegus 400 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 400 mg di ribavirina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film, di colore marrone rossastro, di forma piatta ovale (contrassegnata con il marchio RIB 400 su un lato e ROCHE sul lato opposto).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Copegus è indicato in combinazione con altri medicinali per il trattamento dell'epatite cronica C.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e monitorato da un medico con esperienza nel trattamento dell'epatite cronica C.

Leggere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) dei medicinali usati in combinazione con Copegus per il trattamento dell'epatite C.

Modo di somministrazione

Le compresse rivestite con film di Copegus vengono somministrate per via orale in due dosi frazionate a stomaco pieno (al mattino e alla sera). A causa del potenziale teratogeno della ribavirina, le compresse non devono essere rotte o schiacciate. Dal momento che Copegus è disponibile in compresse da 200 mg, non è necessario dividere o tagliare a metà le compresse da 400 mg.

Posologia

Dose da somministrare

La dose di Copegus è calcolata in base al peso corporeo e *al genotipo virale del paziente, nonché al medicinale usato in associazione* (vedere Tabella 1). Le compresse di Copegus devono essere somministrate giornalmente per via orale in due dosi frazionate a stomaco pieno (mattino e sera).

Tabella 1. Raccomandazioni per la posologia di Copegus in base al medicinale usato in associazione		
Medicinale usato in associazione	Dose giornaliera di Copegus	Numero di compresse da 200/400mg

Antivirali ad azione diretta (<i>Direct Acting Antivirals</i> , DAA)	<75 kg = 1000 mg => 75 kg = 1200 mg	5 da 200 mg (2 al mattino, 3 alla sera) 6 da 200 mg (3 al mattino, 3 alla sera)
Peginterferone alfa-2a <i>con DAA</i>	<75 kg = 1000 mg => 75 kg = 1200 mg	5 da 200 mg (2 al mattino, 3 alla sera) 6 da 200 mg (3 al mattino, 3 alla sera)
Peginterferone alfa-2a <i>senza DAA</i>	Genotipo 2/3 naive al trattamento Genotipo 2/3/4 con co-infezione da HIV 800 mg	4 da 200 mg (2 al mattino, 2 alla sera) oppure 2 da 400 mg (1 al mattino, 1 alla sera)
	Genotipo 1/4 Genotipo 2/3 con precedenti esperienze di trattamento Genotipo 1 con co-infezione da HIV <75 kg = 1000 mg => 75 kg = 1200 mg	5 da 200 mg (2 al mattino, 3 alla sera) 6 da 200 mg (3 al mattino, 3 alla sera)
Interferone alfa-2a <i>senza DAA</i>	<75 kg = 1000 mg => 75 kg = 1200 mg	5 da 200 mg (2 al mattino, 3 alla sera) 6 da 200 mg (3 al mattino, 3 alla sera)
Peginterferone alfa-2b <i>con o senza DAA</i>	<65 kg = 800 mg	4 da 200 mg (2 al mattino, 2 sera) oppure 2 da 400 mg (1 al mattino, 1 alla sera)
	65-80 kg = 1000 mg	5 (2 al mattino, 3 alla sera)
	81-105 kg = 1200 mg	6 (3 al mattino, 3 alla sera)
	>105 kg = 1400 mg	7 (3 al mattino, 4 alla sera)

Durata del trattamento

La durata del trattamento dipende dal medicinale impiegato in combinazione e può variare in funzione dei diversi pazienti o delle caratteristiche virali, compresi genotipo, stato di co-infezione, anamnesi di precedenti esperienze di trattamento, risposta in corso di trattamento.

Leggere l'RCP del medicinale usato in combinazione con Copegus.

Modifica della dose a causa di reazioni avverse

La modifica della dose di Copegus dipende dal medicinale usato in combinazione.

Se il paziente manifesta una reazione avversa grave potenzialmente correlata a ribavirina, la dose di ribavirina deve essere modificata o la sua somministrazione interrotta, se necessario, fino alla scomparsa della reazione avversa o alla diminuzione della sua gravità. La Tabella 2 illustra le linee guida per le modifiche della posologia e l'interruzione della somministrazione in base alla concentrazione di emoglobina e alle condizioni cardiache del paziente.

Tabella 2 Linee-guida sulla modifica della dose per la gestione dell'anemia insorta durante il trattamento		
<u>Valori di laboratorio</u>	Ridurre la dose di Copegus a [1] [2] se:	Sospendere Copegus se:
Emoglobina in pazienti non cardiopatici	<10 g/dl	<8,5 g/dl
Emoglobina: pazienti con anamnesi di cardiopatia stabile	diminuzione \geq 2 g/dl dell'emoglobina ad intervalli di 4 settimane durante il trattamento (riduzione permanente della dose)	<12 g/dl nonostante 4 settimane a dose ridotta

[1] Per i pazienti trattati con un dosaggio pari a 1000 mg (<75 kg) o 1200 mg (>75 kg), la dose di Copegus deve essere ridotta a 600 mg/die (somministrati come segue: una compressa da 200 mg al mattino e due compresse da 200 mg o una compressa da 400

mg alla sera). Se l'alterazione viene risolta, la somministrazione di Copegus può essere ripresa alla dose di 600 mg/die e, a discrezione del medico curante, ulteriormente incrementata a 800 mg/die. Si sconsiglia, tuttavia, di tornare a somministrare dosi più elevate.

[2] Per i pazienti trattati con un dosaggio pari a 800 mg (<65 kg) - 1000 mg (65-80 kg) - 1200 mg (81-105 kg) o 1400 mg (>105 kg), la dose di Copegus può essere inizialmente ridotta di 200 mg/die (salvo per i pazienti trattati con un dosaggio di 1400 mg, nei quali la dose deve essere ridotta di 400 mg/die). Se necessario, è possibile operare una seconda riduzione della dose di Copegus di ulteriori 200 mg/die. I pazienti cui viene somministrata una dose di Copegus ridotta a 600 mg/die ricevono una compressa da 200 mg al mattino e due compresse da 200 mg alla sera.

Leggere l'RCP del peginterferone alfa o dell'interferone alfa per la modifica della posologia e/o l'interruzione della somministrazione nel caso in cui si manifesti una reazione avversa grave potenzialmente correlata a questi medicinali.

Popolazioni speciali

Usa in presenza di compromissione renale: I regimi posologici raccomandati (aggiustati in base al limite del peso corporeo di 75 kg) di ribavirina danno origine a sostanziali incrementi delle concentrazioni plasmatiche di ribavirina in pazienti con compromissione renale. In pazienti con *clearance* della creatinina inferiore o uguale a 50 ml/minuto la dose giornaliera totale di Copegus deve essere ridotta, come illustrato nella Tabella 3 (vedere anche paragrafo 5.2).

Tabella 3 Modifiche posologiche in presenza di compromissione renale	
Clearance della creatinina	Dose di Copegus (giornaliera)
Da 30 a 50 ml/minuto	Alternanza delle dosi, 200 mg e 400 mg a giorni alterni
Inferiore a 30 ml/minuto	200 mg al giorno
Emodialisi	200 mg al giorno

La terapia deve essere iniziata (o continuata se la compromissione renale si verifica durante il trattamento) con estrema cautela e deve essere effettuato un monitoraggio intensivo delle concentrazioni di emoglobina, corredato dalle eventuali misure correttive che potrebbero rendersi necessarie, per tutto il periodo di trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Nel caso in cui si verificano reazioni avverse gravi o anomalie nei valori dei test di laboratorio, la somministrazione di Copegus deve essere interrotta, se necessario, fino alla scomparsa della reazione avversa o alla diminuzione della sua gravità. Se dopo la ripresa dell'assunzione di Copegus l'intolleranza persiste, la terapia con Copegus deve essere sospesa. Non sono disponibili dati relativi a pazienti pediatrici con compromissione renale.

Usa in caso di compromissione epatica: La funzione epatica non influenza la farmacocinetica della ribavirina (vedere paragrafo 5.2). Pertanto, non è necessario alcun aggiustamento della dose di Copegus in pazienti con compromissione epatica.

Usa in pazienti anziani di età superiore a 65 anni: Non sembra che vi sia un effetto significativo dovuto all'età del paziente sulla farmacocinetica della ribavirina. Tuttavia, come nei pazienti più giovani, la funzionalità renale deve essere determinata prima della somministrazione di Copegus.

Usa in pazienti di età inferiore ai 18 anni: La terapia con Copegus non è raccomandata nei bambini e negli adolescenti (< 18 anni) a causa dell'insufficienza di dati sulla sua sicurezza ed efficacia in combinazione con altri medicinali per il trattamento dell'epatite C. Sono disponibili solo dati limitati su sicurezza ed efficacia nei bambini e negli adolescenti (6-18 anni) in combinazione con peginterferone alfa-

2a. Per quanto riguarda l'uso di Copegus nei bambini è necessario operare una valutazione caso per caso del rapporto rischio/beneficio (vedere paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni

Copegus è controindicato nei seguenti casi:

- ipersensibilità alla ribavirina o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- donne in gravidanza (vedere paragrafo 4.4). Copegus non deve essere iniziato fino a quando non sia stato ottenuto un test di gravidanza negativo immediatamente prima di iniziare la terapia;
- donne che allattano (vedere paragrafo 4.6);
- anamnesi di malattia cardiaca grave preesistente, comprese le malattie cardiache instabili o non controllate, nei sei mesi precedenti;
- emoglobinopatie (ad es. talassemia, anemia a cellule falciformi);

Leggere anche l'RCP dei medicinali impiegati in combinazione con Copegus per le relative controindicazioni di quei prodotti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'uso di Copegus in monoterapia deve essere evitato.

Terapia di associazione con ribavirina e interferone (pegilato) alfa

Le reazioni avverse gravi correlate alla terapia di combinazione con ribavirina e interferone (pegilato) alfa sono diverse e comprendono:

- eventi avversi gravi di tipo psichiatrico e a carico del sistema nervoso centrale (quali depressione, ideazione suicidaria, tentativo di suicidio, comportamento aggressivo, ecc.);
- disturbi oculari gravi;
- patologie dentali e periodontali;
- inibizione della crescita nei bambini e negli adolescenti, condizione che può essere irreversibile in alcuni pazienti.

Leggere l'RCP dell'interferone (pegilato) alfa per le informazioni sulle raccomandazioni relative al monitoraggio e alla gestione di queste reazioni avverse prima di iniziare la terapia.

Rischio teratogeno: Vedere paragrafo 4.6.

Prima di iniziare il trattamento con ribavirina, il medico deve informare in maniera approfondita la paziente del rischio teratogeno della ribavirina, della necessità di una contraccezione efficace e continua, della possibilità che i metodi contraccettivi possano fallire e delle possibili conseguenze della gravidanza qualora si dovesse verificare durante il trattamento con ribavirina. Per il monitoraggio della gravidanza tramite test di laboratorio fare riferimento alla sezione *Esami di laboratorio*.

Cancerogenicità: La ribavirina è risultata mutagena in alcuni test di genotossicità *in vivo* ed *in vitro*. Non si può escludere un potenziale effetto cancerogeno della ribavirina (vedere paragrafo 5.3).

Emolisi e sistema cardiovascolare: È stata osservata una diminuzione dei livelli di emoglobina fino a <10 g/dl fin nel 15% dei pazienti trattati per 48 settimane con 1000/1200 mg di Copegus in associazione con peginterferone alfa-2a e fino al 19% dei pazienti trattati con Copegus in associazione con interferone alfa-2a. Quando 800 mg di Copegus erano associati con peginterferone alfa-2a per 24 settimane, il 3% dei pazienti presentava una diminuzione dei livelli di emoglobina fino a <10 g/dl. Il rischio di sviluppare un'anemia è più elevato nella popolazione femminile. Sebbene la ribavirina non abbia alcun effetto

cardiovascolare diretto, l'anemia associata a Copegus può provocare un deterioramento della funzione cardiaca o un'esacerbazione dei sintomi di malattia coronarica o entrambi. Quindi, Copegus deve essere somministrato con cautela a pazienti con preesistente malattia cardiaca. Le condizioni cardiache devono essere valutate prima di iniziare la terapia e tenute sotto controllo clinico durante la terapia; se si verifica un peggioramento, sospendere la terapia (vedere paragrafo 4.2). I pazienti con anamnesi di insufficienza cardiaca congestizia, infarto miocardico, e/o disturbi aritmici pregressi o attuali devono essere tenuti strettamente sotto controllo. Si raccomanda di sottoporre ad un elettrocardiogramma i pazienti con preesistenti anomalie cardiache prima e durante il corso del trattamento. Le aritmie cardiache (principalmente sopraventricolari) di solito rispondono alla terapia convenzionale, ma possono richiedere la sospensione della terapia.

In letteratura è descritto che la comparsa di pancitopenia e di soppressione midollare si verifica entro 3 – 7 settimane dopo l'assunzione di ribavirina ed interferone pegilato in associazione con azatioprina. Tale mielotossicità è risultata reversibile entro 4 – 6 settimane dalla sospensione sia della terapia anti-HCV, sia della contemporanea azatioprina e non è riapparsa dopo reintroduzione di uno solo dei due trattamenti (vedere paragrafo 4.5).

L'uso della terapia di associazione di Copegus e peginterferone alfa-2a nei pazienti affetti da epatite cronica C che hanno fallito un trattamento precedente non è stato adeguatamente studiato nei pazienti che hanno interrotto la terapia precedente a causa di eventi avversi ematologici. I medici che prendono in considerazione il trattamento in questi pazienti devono soppesare attentamente i rischi e i benefici del ritrattamento.

Ipersensibilità acuta: Se si verifica una reazione di ipersensibilità acuta (ad esempio orticaria, angioedema, broncocostrizione, anafilassi), Copegus deve essere sospeso immediatamente e deve essere praticata una terapia medica appropriata. Eruzioni cutanee transitorie non richiedono l'interruzione del trattamento.

Funzionalità epatica: In pazienti che sviluppino evidenze di scompenso epatico durante il trattamento, Copegus in associazione con altri medicinali deve essere sospeso. Quando l'aumento dei livelli di ALT è progressivo e clinicamente significativo, nonostante la riduzione della dose, oppure se è accompagnato da un aumento della bilirubina diretta, la terapia deve essere sospesa.

Compromissione renale: La farmacocinetica della ribavirina è alterata in pazienti con disfunzione renale a causa della riduzione in questi pazienti della *clearance* apparente. Pertanto, si raccomanda di valutare la funzione renale di tutti i pazienti prima di iniziare la somministrazione di Copegus, preferibilmente determinando la *clearance* della creatinina del paziente. In pazienti con creatininemia >2 mg/dl o con *clearance* della creatinina <50 ml/minuto sono stati osservati sostanziali aumenti delle concentrazioni plasmatiche della ribavirina. Pertanto, in questi soggetti si raccomanda un aggiustamento della dose di Copegus (vedere paragrafo 4.2 e paragrafo 5.2).

Le concentrazioni di emoglobina devono essere controllate intensivamente durante il trattamento e, se necessario, devono essere adottate misure correttive (vedere paragrafo 4.2).

Trapianto: La sicurezza e l'efficacia del trattamento con peginterferone alfa-2a e Copegus non sono state stabilite in pazienti sottoposti a trapianto di fegato o di altri organi. In corso di terapia con peginterferone alfa-2a, da solo o in associazione con Copegus, sono stati riportati casi di rigetto del trapianto di fegato o rene.

Co-infezione da HIV/HCV: In caso di somministrazione concomitante di medicinali antiretrovirali e terapia anti-HCV, fare riferimento ai Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto dei singoli farmaci per informazioni sulle tossicità specifiche di ciascun farmaco, sulla loro gestione e sulle possibili tossicità cumulative con l'uso di ribavirina in associazione con altri medicinali. Nello studio NR15961 i pazienti

trattati contemporaneamente con stavudina e interferone, con o senza ribavirina, hanno fatto registrare un'incidenza di pancreatite e/o acidosi lattica pari al 3% (12/398).

Nei pazienti con epatite cronica C e co-infezione da HIV sottoposti a terapia antiretrovirale altamente efficace (HAART, *Highly Active Anti-Retroviral Therapy*), il rischio di eventi avversi gravi (quali acidosi lattica, neuropatia periferica, pancreatite) può essere più elevato.

Nei pazienti co-infettati e con cirrosi avanzata sottoposti a HAART e trattati con Copegus in combinazione con interferoni, può essere più elevato anche il rischio di scompenso epatico ed eventualmente morte. Le variabili basali che possono associarsi a scompenso epatico nei pazienti co-infettati e con cirrosi includono: bilirubina sierica elevata, emoglobina ridotta, fosfatasi alcalina elevata o ridotta conta piastrinica e trattamento con didanosina (ddI). Pertanto bisogna usare cautela quando si aggiungono peginterferone alfa-2a e Copegus alla terapia HAART (vedere paragrafo 4.5).

L'uso concomitante di ribavirina e zidovudina non è raccomandato a causa di un aumentato rischio di anemia (vedere paragrafo 4.5).

Durante il trattamento, i pazienti con co-infezione devono essere strettamente monitorati per la rilevazione di eventuali segni e sintomi di scompenso epatico (compresa ascite, encefalopatia, sanguinamento delle varici, insufficienza della funzione di sintesi del fegato; per es. punteggio di Child-Pugh pari o superiore a 7). Il punteggio di Child-Pugh può essere influenzato da fattori correlati al trattamento (per es., iperbilirubinemia indiretta, ridotti valori di albumina) e non necessariamente attribuibile allo scompenso epatico. Il trattamento con Copegus in combinazione con altri medicinali deve essere interrotto immediatamente nei pazienti con scompenso epatico.

La somministrazione concomitante di Copegus e didanosina non è raccomandata a causa del rischio di tossicità mitocondriale (vedere paragrafo 4.5). Inoltre, la somministrazione concomitante di Copegus e stavudina deve essere evitata per limitare il rischio di sovrapposizione della tossicità mitocondriale.

Esami di laboratorio: In tutti i pazienti prima di iniziare la terapia devono essere eseguiti esami ematologici ed ematochimici standard (emocromo completo e formula leucocitaria, conta piastrinica, elettroliti, glicemia, creatininemia, prove di funzionalità epatica, acido urico). I seguenti valori di base possono essere considerati come una linea-guida prima di iniziare la somministrazione di Copegus:

emoglobina ≥ 12 g/dl (femmine); ≥ 13 g/dl (maschi).

Nei pazienti che presentano una co-infezione da HIV-HCV, sono disponibili solo pochi dati sulla sicurezza e l'efficacia in soggetti con una conta dei CD4 inferiore a 200 cellule/ μ l. È quindi necessaria una certa cautela nel trattare pazienti con una bassa conta dei CD4.

Gli esami di laboratorio devono essere eseguiti alla seconda ed alla quarta settimana di terapia e, in seguito, periodicamente a seconda delle esigenze cliniche.

Per donne in età fertile: Le pazienti devono essere sottoposte ogni mese a un test di gravidanza di routine durante il trattamento e nei 4 mesi successivi. Le partner femminili di pazienti maschi devono essere sottoposte ogni mese a un test di gravidanza di routine durante il trattamento e nei 7 mesi successivi.

L'acido urico può aumentare con Copegus a causa dell'emolisi e, pertanto, i pazienti predisposti devono essere accuratamente controllati per lo sviluppo di gotta.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Studi di interazione sono stati eseguiti con ribavirina in associazione con peginterferone alfa-2a, interferone alfa-2b e antiacidi. Le concentrazioni di ribavirina sono simili se la ribavirina viene somministrata da sola o in associazione con interferone alfa-2b o peginterferone alfa-2a.

Una possibilità di interazioni può persistere fino a 2 mesi (5 emivite per la ribavirina) dopo il termine della terapia con Copegus a causa della sua lunga emivita.

I risultati di studi *in vitro* mediante preparati di microsomi di fegato di uomo e di ratto non hanno indicato alcun metabolismo della ribavirina mediato dal sistema enzimatico del citocromo P450. La ribavirina non inibisce gli enzimi del citocromo P450. Non vi sono prove fornite da studi di tossicità che la ribavirina induca gli enzimi epatici. Pertanto vi è una minima possibilità di interazioni basate sul sistema enzimatico P450.

Antiacidi: La biodisponibilità di 600 mg di ribavirina era diminuita dalla contemporanea somministrazione di un antiacido contenente magnesio, alluminio e meticone; l'AUC_{tr} diminuiva del 14%. È possibile che la minore biodisponibilità in questo studio fosse dovuta al ritardato transito della ribavirina o al pH modificato. Questa interazione non è considerata clinicamente rilevante.

Analoghi nucleosidici: È stato dimostrato che *in vitro* la ribavirina inibisce la fosforilazione della zidovudina e della stavudina. Non si conosce il significato clinico di questi risultati. Tuttavia questi risultati *in vitro* indicano la possibilità che l'impiego clinico concomitante di Copegus con zidovudina o stavudina potrebbe determinare un aumento della viremia plasmatica dell'HIV. Pertanto, si raccomanda di controllare attentamente i livelli plasmatici di HIV-RNA in pazienti trattati con Copegus contemporaneamente ad uno di questi due farmaci. Se i livelli di HIV-RNA aumentano, deve essere riesaminato l'impiego di Copegus in concomitanza con inibitori della trascrittasi inversa.

Didanosina (ddl): La somministrazione concomitante di ribavirina e didanosina non è raccomandata. L'esposizione alla didanosina o al suo metabolita attivo (dideossiadenosina 5'-trifosfato) risulta incrementata *in vitro* quando la didanosina è somministrata in concomitanza con la ribavirina. In associazione all'uso della ribavirina sono stati riferiti casi di insufficienza epatica letale, neuropatia periferica, pancreatite e iperlattatemia/acidosi lattica sintomatiche.

Azatioprina: La ribavirina può interferire con il metabolismo dell'azatioprina, in virtù del suo effetto inibitorio sulla inosin-monofosfato deidrogenasi. Tale interferenza può portare ad un accumulo di 6-metilinosina monofosfato (6-MTIMP), che è stata associata a mielotossicità in pazienti trattati con azatioprina. L'utilizzo concomitante di Copegus, interferone pegilato alfa-2a e azatioprina deve essere evitato. In casi individuali, nei quali il beneficio di somministrare contemporaneamente Copegus e azatioprina giustifica il rischio potenziale, si raccomanda di effettuare, durante la somministrazione dell'azatioprina, dei controlli ravvicinati dei parametri ematologici in modo da individuare i segni di mielotossicità e quindi interrompere il trattamento con entrambi i farmaci (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con co-infezione da HIV-HCV

In un sottostudio di farmacocinetica della durata di 12 settimane, volto a esaminare l'effetto della ribavirina sulla fosforilazione intracellulare di alcuni inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (lamivudina e zidovudina o stavudina), non sono emersi segni evidenti di interazione farmacologica in 47 pazienti con co-infezione da HIV-HCV. In considerazione però dell'elevata variabilità, gli intervalli di confidenza sono stati molto ampi. Sull'esposizione plasmatica alla ribavirina non è sembrata influire la concomitante somministrazione di inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI).

È stato riportato un peggioramento dell'anemia dovuto alla ribavirina quando la zidovudina è parte del regime utilizzato per trattare l'HIV, sebbene l'esatto meccanismo debba ancora essere chiarito. L'uso concomitante di ribavirina e zidovudina non è raccomandato a causa di un aumentato rischio di anemia (vedere paragrafo 4.4). Occorre prendere in considerazione la possibilità di sostituire la zidovudina in un

regime di associazione ART se questo è già in corso. Questo è particolarmente importante in pazienti con anamnesi di anemia indotta da zidovudina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Dati preclinici: Un significativo potenziale teratogeno e/o embriocida è stato dimostrato per la ribavirina in tutte le specie animali in cui sono stati eseguiti studi adeguati a dosi ben al di sotto della dose raccomandata nell'uomo. Sono state osservate malformazioni del cranio, del palato, degli occhi, della mandibola, degli arti, dello scheletro e del tratto gastrointestinale. L'incidenza e la gravità degli effetti teratogeni aumentavano con l'aumentare della dose di ribavirina. La sopravvivenza dei feti e della prole era ridotta.

Pazienti di sesso femminile: Copegus non deve essere impiegato da donne in gravidanza (vedere paragrafo 4.3 e paragrafo 4.4). Bisogna usare un'estrema attenzione per evitare la gravidanza nelle pazienti donne. La terapia con Copegus non deve essere iniziata fino a quando non sia stato ottenuto un test di gravidanza negativo immediatamente prima di iniziare la terapia. Qualsiasi metodo di controllo delle nascite può fallire. Pertanto, è estremamente importante che donne in età fertile usino una forma di contraccezione efficace durante il trattamento e nei 4 mesi dopo che il trattamento è stato concluso; durante questo periodo di tempo deve essere eseguito di routine un test di gravidanza ogni mese. Se la paziente resta incinta durante il trattamento o entro i 4 mesi dalla sospensione del trattamento, questa deve essere avvisata del notevole rischio teratogeno della ribavirina per il feto.

Pazienti di sesso maschile e loro partner femminili: Bisogna usare un'estrema attenzione per evitare una gravidanza in partner di pazienti maschi che assumono Copegus. La ribavirina si accumula all'interno della cellula e viene eliminata dall'organismo molto lentamente. In studi eseguiti nell'animale, la ribavirina ha provocato alterazioni degli spermatozoi a dosi inferiori alla dose clinica. Non è noto se la ribavirina contenuta negli spermatozoi eserciti i suoi noti effetti teratogeni sulla fecondazione degli ovuli. Sia ai pazienti di sesso maschile che alle loro partner femminili in età fertile, pertanto, si deve consigliare di usare una forma di contraccezione efficace durante il trattamento con Copegus e nei 7 mesi dopo la conclusione del trattamento. Deve essere eseguito un test di gravidanza prima di iniziare la terapia. Gli uomini le cui partner siano in gravidanza devono essere istruiti ad usare un preservativo per ridurre al minimo il rilascio di ribavirina alla partner.

Allattamento: Non è noto se la ribavirina venga escreta nel latte umano. A causa della possibilità di reazioni avverse nei lattanti, l'allattamento deve essere sospeso prima di iniziare il trattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Copegus non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia, il peginterferone alfa, l'interferone alfa o altri medicinali usati in combinazione con Copegus possono avere un effetto. Leggere l'RCP dei medicinali usati in combinazione con Copegus per ulteriori informazioni.

4.8 Effetti indesiderati

L'anemia emolitica, che si verifica entro le prime settimane di trattamento, rappresenta il problema di sicurezza più importante correlato alla ribavirina. L'anemia emolitica associata alla ribavirina può comportare il deterioramento della funzionalità cardiaca e/o il peggioramento di una cardiopatia preesistente. In associazione all'emolisi sono stati altresì osservati rialzi nei valori dell'acido urico e della bilirubina indiretta in alcuni pazienti (vedere di seguito e paragrafo 4.4).

Gli eventi avversi elencati nel presente paragrafo rappresentano segnalazioni derivanti da studi clinici e/o reazioni avverse al farmaco emerse da segnalazioni spontanee prevalentemente in relazione all'uso di Copegus in combinazione con interferone alfa-2a o peginterferone alfa-2a.

Gli eventi avversi segnalati nei pazienti in terapia con Copegus in combinazione con interferone alfa-2a sono essenzialmente gli stessi che si osservano con Copegus in combinazione con peginterferone alfa-2a.

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Leggere anche l'RCP dei medicinali usati in combinazione con Copegus per informazioni sugli ulteriori effetti indesiderati segnalati per questi prodotti.

Epatite cronica C

Gli eventi avversi segnalati più di frequente con Copegus in associazione con peginterferone alfa-2a 180 µg erano in gran parte di gravità da lieve a moderata e per la maggior parte potevano essere trattati senza sospendere la terapia.

Epatite cronica C in pazienti precedentemente non responsivi

Nel complesso il profilo di sicurezza di Copegus in associazione con peginterferone alfa-2a in pazienti precedentemente non responsivi è stato simile a quello dei pazienti mai trattati in precedenza. In uno studio clinico condotto su pazienti non responsivi a una precedente terapia con interferone alfa-2b pegilato/ribavirina, che ha esposto i pazienti a 48 o 72 settimane di trattamento, la frequenza della sospensione del trattamento per eventi avversi o anomalie di laboratorio derivanti dal trattamento con peginterferone alfa-2a e Copegus è stata rispettivamente del 6% e del 7% nei bracci di trattamento per 48 settimane e rispettivamente del 12% e 13% nei bracci di trattamento per 72 settimane. Analogamente, per i pazienti con cirrosi o transizione a cirrosi, la frequenza della sospensione del trattamento con peginterferone alfa-2a e Copegus è stata più elevata nei bracci di trattamento di 72 settimane (13% e 15%) rispetto ai bracci di trattamento di 48 settimane (6% e 6%). I pazienti che si erano ritirati dalla precedente terapia con interferone pegilato alfa-2b/ribavirina per tossicità ematologica sono stati esclusi dallo studio.

In un altro studio clinico i pazienti non responsivi con fibrosi avanzata o cirrosi (punteggio di Ishak di 3-6) e una bassa conta piastrinica al basale ($50.000/\text{mm}^3$) sono stati trattati per 48 settimane. Le anomalie ematologiche evidenziate da test di laboratorio che si sono osservate nel corso delle prime 20 settimane dello studio includevano anemia (il 26% dei pazienti ha manifestato un livello dell'emoglobina $<10 \text{ g/dl}$), neutropenia (il 30% ha manifestato un valore di $\text{CAN} <750/\text{mm}^3$) e trombocitopenia (il 13% ha manifestato una conta piastrinica $<50000/\text{mm}^3$) (vedere paragrafo 4.4).

Co-infezione da epatite cronica C e virus dell'immunodeficienza umana

Nei pazienti con co-infezione da HIV-HCV, i profili degli eventi avversi clinici riportati in relazione al peginterferone alfa-2a, in monoterapia o in combinazione con ribavirina, sono risultati simili a quelli osservati nei pazienti con sola infezione da HCV. In una percentuale $\geq 1\%$ e $\leq 2\%$ di pazienti co-infettati da HIV-HCV in terapia con Copegus in associazione con peginterferone alfa-2a sono stati riferiti altri effetti indesiderati: iperlattatemia/acidosi lattica, influenza, polmonite, labilità affettiva, apatia, dolore faringolaringeo, cheilite, lipodistrofia acquisita e cromaturia. Il trattamento con peginterferone alfa-2a è stato associato nelle prime 4 settimane a una diminuzione della conta assoluta di cellule CD4+ non accompagnata da una riduzione della percentuale di cellule CD4+. La riduzione della conta di cellule CD4+ è risultata reversibile con la riduzione del dosaggio o la cessazione della terapia. L'utilizzo di peginterferone alfa-2a non ha determinato un effetto negativo rilevabile sul controllo della viremia da HIV durante la terapia o il *follow-up*. Sono disponibili dati limitati sulla sicurezza nei pazienti co-infettati con conta di cellule CD4+ $< 200/\mu\text{l}$ (vedere l'RCP del peginterferone alfa-2a).

La Tabella 4 illustra gli effetti indesiderati segnalati in pazienti trattati con Copegus prevalentemente in associazione con peginterferone alfa-2a o interferone alfa-2a.

Tabella 4 Effetti indesiderati riportati con Copegus prevalentemente in associazione con peginterferone alfa-2a o interferone alfa-2a nei pazienti con HCV						
Sistema corporeo	Molto comune ≥ 1/10	Comune ≥ 1/100 - <1/10	Non comune ≥ 1/1000 - <1/100	Rara ≥ 1/10000 - <1/1000	Molto rara <1/10000	Frequenza non nota*
Infezioni ed infestazioni		Infezione delle vie aeree superiori, bronchite, candidosi orale, herpes simplex	Infezioni delle basse vie respiratorie, polmonite, infezioni delle vie urinarie, infezioni della cute	Endocardite, otite esterna		
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia, neutropenia	Trombocitopenia, linfadenopatia		Pancitopenia	Anemia aplastica	Aplasia pura dei globuli rossi
Disturbi del sistema immunitario			Sarcoidosi, tiroidite	Anafilassi, lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide	Porpora trombocitopenica idiopatica o trombotica	Rigetto di trapianto di fegato e rene, malattia di Vogt-Koyanagi-Harada
Patologie endocrine		Ipotiroidismo, ipertiroidismo	Diabete			
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia		Disidratazione			
Disturbi psichiatrici	Depressione, insonnia	Alterazione dell'umore, disturbi emozionali, ansia, aggressività, nervosismo, diminuzione del desiderio sessuale	Ideazione suicidaria, allucinazioni, rabbia	Suicidio, disturbi psicotici		Mania, disturbi bipolari, ideazione omicidiaria

Tabella 4 Effetti indesiderati riportati con Copegus prevalentemente in associazione con peginterferone alfa-2a o interferone alfa-2a nei pazienti con HCV

Sistema corporeo	Molto comune ≥ 1/10	Comune ≥ 1/100 - <1/10	Non comune ≥ 1/1000 - <1/100	Rara ≥ 1/10000 - <1/1000	Molto rara <1/10000	Frequenza non nota*
Patologie del sistema nervoso	Cefalea, capogiri, riduzione della concentrazione	Diminuzione della memoria, sincope, debolezza, emicrania, ipoestesia, iperestesia, parestesia, tremore, alterazione del gusto, incubi notturni, sonnolenza	Neuropatia periferica	Coma, convulsioni, paralisi facciale	Ischemia cerebrale	
Patologie dell'occhio		Visione offuscata, dolore oculare, infiammazione oculare, xeroftalmia	Emorragia retinica	Neuropatia ottica, papilledema, patologia vascolare della retina, retinopatia, ulcera corneale	Perdita della vista	Distacco sieroso della retina
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigini, otalgia, tinnito	Perdita dell'udito			
Patologie cardiache		Tachicardia, palpitazioni, edema periferico		Infarto del miocardio, scompenso cardiaco congestizio, angina, tachicardia sopraventricolare, aritmia, fibrillazione atriale, pericardite		

Tabella 4 Effetti indesiderati riportati con Copegus prevalentemente in associazione con peginterferone alfa-2a o interferone alfa-2a nei pazienti con HCV

Sistema corporeo	Molto comune ≥ 1/10	Comune ≥ 1/100 - <1/10	Non comune ≥ 1/1000 - <1/100	Rara ≥ 1/10000 - <1/1000	Molto rara <1/10000	Frequenza non nota*
Patologie vascolari		Vampate, ipotensione	Ipertensione	Emorragia cerebrale, vasculite		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea, tosse	Dispnea da sforzo, epistassi, rinofaringite, congestione dei seni nasali, congestione nasale, rinite, mal di gola	Respiro sibilante	Polmonite interstiziale con esito letale, embolia polmonare		
Patologie gastrointestinali	Diarrea, nausea, dolore addominale	Vomito, dispepsia, disfagia, ulcerazioni della bocca, emorragia gengivale, glossite, stomatite, flatulenza, costipazione, secchezza delle fauci	Emorragia gastrointestinale, cheilite, gengivite	Ulcera peptica, pancreatite		Colite ischemica, colite ulcerosa, pigmentazione della lingua
Patologie epatobiliari			Disfunzione epatica	Insufficienza epatica, colangite, steatosi		

Tabella 4 Effetti indesiderati riportati con Copegus prevalentemente in associazione con peginterferone alfa-2a o interferone alfa-2a nei pazienti con HCV						
Sistema corporeo	Molto comune ≥ 1/10	Comune ≥ 1/100 - <1/10	Non comune ≥ 1/1000 - <1/100	Rara ≥ 1/10000 - <1/1000	Molto rara <1/10000	Frequenza non nota*
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia, dermatite, prurito, secchezza cutanea	Rash, aumento della sudorazione, psoriasi, orticaria, eczema, disturbi cutanei, reazione di fotosensibilità, sudorazione notturna			Necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, angioedema, eritema multiforme	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia, artralgia	Mal di schiena, artrite, debolezza muscolare, dolore osseo, dolore al collo, dolore muscolo-scheletrico, crampi muscolari		Miosite		Rabdomiolisi
Patologie urinarie e renali						Insufficienza renale e sindrome nefrotica
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Impotenza				
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione e	Piressia, brividi, dolore, astenia, affaticamento, irritabilità	Dolore toracico, malattia simil-influenzale, malessere, letargia, vampate, sete				

Tabella 4 Effetti indesiderati riportati con Copegus prevalentemente in associazione con peginterferone alfa-2a o interferone alfa-2a nei pazienti con HCV						
Sistema corporeo	Molto comune ≥ 1/10	Comune ≥ 1/100 - <1/10	Non comune ≥ 1/1000 - <1/100	Rara ≥ 1/10000 - <1/1000	Molto rara <1/10000	Frequenza non nota*
Esami diagnostici		Perdita di peso				
Traumatismo e avvelenamento				Sovradosaggio di sostanza		

* Identificati nell'esperienza post-marketing.

Valori di laboratorio: In studi clinici su Copegus in associazione con peginterferone alfa-2a o interferone alfa-2a, la maggioranza dei casi di valori di laboratorio anormali è stata trattata modificando la dose (vedere paragrafo 4.2). Con il trattamento di associazione con peginterferone alfa-2a e Copegus, fin nel 2% dei pazienti sono stati osservati aumenti dei livelli di ALT, che hanno indotto a modificare la dose o a sospendere il trattamento.

L'emolisi è la tossicità dose limitante della terapia con ribavirina. Una diminuzione dei livelli di emoglobina a <10 g/dl è stata osservata fin nel 15% dei pazienti trattati per 48 settimane con Copegus 1000/1200 mg in associazione con peginterferone alfa-2a e fin nel 19% dei pazienti trattati con Copegus in associazione con interferone alfa-2a. Quando Copegus alla dose di 800 mg veniva associato con peginterferone alfa-2a per 24 settimane, il 3% dei pazienti presentava una riduzione dei livelli di emoglobina a <10 g/dl. Nella maggior parte dei casi la diminuzione dell'emoglobina si è verificata precocemente nel periodo di trattamento e si è stabilizzata in concomitanza con un aumento compensatorio dei reticolociti.

La maggior parte dei casi di anemia, leucopenia e trombocitopenia era di lieve entità (grado 1 secondo l'OMS). Alterazioni dei valori di laboratorio di grado 2 secondo l'OMS sono state segnalate per quanto riguarda l'emoglobina (4% dei pazienti), i leucociti (24% dei pazienti) e le piastrine (2% dei pazienti). Una neutropenia modesta (conta neutrofila assoluta (CAN): 0,749-0,5x10⁹/l) e una neutropenia grave (CAN: <0,5x10⁹/l) è stata osservata nel 24% (216/887) e nel 5% (41/887) dei pazienti trattati con Copegus 1000/1200 mg per 48 settimane in associazione con peginterferone alfa-2a.

Un aumento dei valori relativi dell'acido urico e della bilirubina indiretta associati all'emolisi è stato osservato in alcuni pazienti trattati con Copegus impiegato in associazione con peginterferone alfa-2a o interferone alfa-2a e i valori sono tornati ai livelli basali entro 4 settimane dopo la conclusione della terapia. In casi rari (2/755) questo aumento era associato a manifestazioni cliniche (gotta acuta).

Valori di laboratorio per pazienti con co-infezione da HIV-HCV

Benché le tossicità ematologiche di neutropenia, trombocitopenia e anemia si siano verificate più frequentemente nei pazienti con HIV-HCV, è stato possibile gestirne la maggior parte mediante correzione del dosaggio e somministrazione di fattori di crescita, e raramente si è resa necessaria l'interruzione prematura del trattamento. Una riduzione della CAN al di sotto delle 500 cellule/mm³ è stata osservata rispettivamente nel 13% e nell'11% dei pazienti trattati con peginterferone alfa-2a in monoterapia e in terapia di combinazione. Una riduzione delle piastrine al di sotto di 50.000/mm³ è stata osservata rispettivamente nel 10% e nell'8% dei pazienti trattati con peginterferone alfa-2a in monoterapia e in

terapia di combinazione. Uno stato anemico (emoglobina < 10 g/dl) è stato riferito rispettivamente nel 7% e nel 14% dei pazienti trattati con peginterferone alfa-2a in monoterapia o in terapia di combinazione.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale.

Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio di Copegus negli studi clinici. In soggetti esposti a dosi quattro volte superiori alla dose massima raccomandata, sono state osservate ipocalcemia e ipomagnesemia. Nella maggior parte dei casi la ribavirina era stata somministrata per via endovenosa. In ragione dell'ampio volume di distribuzione della ribavirina, quantità significative di ribavirina non sono rimosse efficacemente dall'emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: nucleosidi e nucleotidi (esclusi gli inibitori della trascrittasi inversa)
Codice ATC: J05A B04.

Meccanismo d'azione: La ribavirina è un analogo nucleosidico sintetico che evidenzia un'attività *in vitro* nei confronti di alcuni virus a RNA e DNA. Non si conosce il meccanismo mediante il quale la ribavirina eserciti i suoi effetti contro l'HCV.

I livelli di HCV-RNA diminuiscono in maniera bifasica nei pazienti affetti da epatite C che rispondono alla terapia e che hanno ricevuto un trattamento con 180 µg di peginterferone alfa-2a. La prima fase della diminuzione si verifica dopo 24-36 ore dalla prima dose di peginterferone alfa-2a ed è seguita dalla seconda fase di diminuzione che continua nelle successive 4-16 settimane in pazienti che ottengono una risposta sostenuta. Copegus non ha avuto alcun effetto significativo sulla cinetica virale iniziale nelle prime 4-6 settimane in pazienti trattati con l'associazione di Copegus e di interferone alfa-2a pegilato o di interferone alfa.

Formulazioni orali di ribavirina in monoterapia sono state studiate come terapia dell'epatite cronica C in numerosi studi clinici. I risultati di questi studi hanno dimostrato che la monoterapia con ribavirina non aveva alcun effetto sull'eliminazione del virus dell'epatite (HCV-RNA), né sul miglioramento dell'istologia epatica dopo 6-12 mesi di terapia e 6 mesi di *follow-up*.

Efficacia clinica e sicurezza

Copegus in combinazione con antivirali ad azione diretta (Direct Acting Antivirals, DAA)

Leggere l'RCP del singolo agente antivirale ad azione diretta per una descrizione dettagliata dei dati clinici inerenti la relativa associazione. Nel presente RCP viene presentata soltanto la descrizione dell'uso di Copegus in combinazione con interferone (pegilato).

Copegus in combinazione con peginterferone alfa-2a

Predittività di risposta

Leggere l'RCP del peginterferone alfa-2a.

Risultati dello studio nei pazienti mai trattati in precedenza

L'efficacia e la sicurezza dell'associazione di Copegus e peginterferone alfa-2a sono state stabilite in due studi-pivot (NV15801 + NV15942), che includevano un totale di 2405 pazienti. La popolazione in studio comprendeva pazienti mai trattati con interferone (*naive*) affetti da epatite cronica C, confermata in base a livelli riconoscibili di HCV-RNA del siero, livelli elevati di ALT e una biopsia epatica concordante con epatite cronica C. Nello studio NR15961 sono stati inclusi solo pazienti con co-infezione da HIV-HCV (vedere Tabella 13). Questi pazienti presentavano una malattia da HIV stabile e un conteggio medio dei linfociti T CD4 di circa 500 cellule/ μ l.

Lo studio NV15801 (1121 pazienti trattati) ha messo a confronto l'efficacia di 48 settimane di trattamento con peginterferone alfa-2a (180 μ g 1 volta alla settimana) e Copegus (1000/1200 mg al giorno) con monoterapia con peginterferone alfa-2a o con una terapia di associazione con interferone alfa-2b e ribavirina. L'associazione di peginterferone alfa-2a e Copegus era significativamente piú efficace della terapia di associazione con interferone alfa-2b e ribavirina o della monoterapia con peginterferone alfa-2a.

Lo studio NV15942 (1284 pazienti trattati) ha messo a confronto l'efficacia di due periodi di trattamento (24 settimane rispetto a 48 settimane) e di due dosi di Copegus (800 mg rispetto a 1000/1200 mg).

Per i regimi di trattamento, la durata della terapia e i risultati dello studio nei pazienti con monoinfezione da HCV e nei pazienti con co-infezione da HIV-HCV, vedere rispettivamente le Tabelle 5, 6, 7 e 13. La risposta virologica era definita come HCV-RNA non identificabile in base alla misurazione con il test dell'HCV COBAS AMPLICOR™, versione 2.0 (limite di identificazione 100 copie/ml equivalenti a 50 unità internazionali/ml) e la risposta sostenuta era definita dalla presenza di un campione negativo circa 6 mesi dopo il termine della terapia.

Tabella 5 Risposta virologica nella popolazione globale (che comprende pazienti non cirrotici e cirrotici)	Studio NV15942	Studio NV15801	
	Copegus 1000/1200 mg e Peginterferone alfa-2a 180 μ g (N=436) 48 settimane	Copegus 1000/1200 mg e Peginterferone alfa-2a 180 μ g (N=453) 48 settimane	Ribavirina 1000/1200 mg e Interferone alfa-2b 3 MUI (N=444) 48 settimane
Risposta al termine del trattamento	68%	69%	52%
Risposta sostenuta globale	63%	54%*	45%*

*IC al 95% per la differenza: valore p dal 3% al 16% (test di Cochran-Mantel-Haenszel stratificato) = 0,003.

Le risposte virologiche dei pazienti con sola infezione da HCV trattati con l'associazione di Copegus e peginterferone alfa-2a in relazione al genotipo e alla carica virale pre-trattamento nonché al genotipo, alla carica virale pre-trattamento e alla risposta virologica rapida alla settimana 4, sono riassunte rispettivamente nella Tabella 6 e nella Tabella 7. I risultati dello studio NV15942 forniscono il razionale per raccomandare il regime di trattamento basato sul genotipo, sulla carica virale basale e sulla risposta virologica alla settimana 4 (vedere le Tabelle 1, 6 e 7).

La differenza fra i regimi di trattamento non era in generale influenzata dalla presenza/assenza di cirrosi, per cui le raccomandazioni per il trattamento sono indipendenti da queste caratteristiche di base per il genotipo 1, 2 o 3.

Tabella 6 Risposta virologica sostenuta in base al genotipo e alla carica virale pre-trattamento dopo terapia di associazione con Copegus e peginterferone alfa-2a						
	Studio NV15942				Studio NV15801	
	Copegus 800 mg e PEG-IFN alfa-2a 180 µg 24 settimane	Copegus 1000/1200 mg e PEG-IFN alfa-2a 180 µg 24 settimane	Copegus 800 mg e PEG-IFN alfa-2a 180 µg 48 settimane	Copegus 1000/1200 mg e PEG-IFN alfa-2a 180 µg 48 settimane	Copegus 1000/1200 mg e PEG-IFN alfa-2a 180 µg 48 settimane	Ribavirina 1000/1200 mg e Interferone alfa-2b 3 MUI 48 settimane
Genotipo 1	29% (29/101)	42% (49/118)†	41% (102/250)*	52% (142/271)*†	45% (134/298)	36% (103/285)
Bassa carica virale	41% (21/51)	52% (37/71)	55% (33/60)	65% (55/85)	53% (61/115)	44% (41/94)
Alta carica virale	16% (8/50)	26% (12/47)	36% (69/190)	47% (87/186)	40% (73/182)	33% (62/189)
Genotipo 2/3	84% (81/96)	81% (117/144)	79% (78/99)	80% (123/153)	71% (100/140)	61% (88/145)
Bassa carica virale	85% (29/34)	83% (39/47)	88% (29/33)	77% (37/48)	76% (28/37)	65% (34/52)
Alta carica virale	84% (52/62)	80% (78/97)	74% (49/66)	82% (86/105)	70% (72/103)	58% (54/93)
Genotipo 4	0% (0/5)	67% (8/12)	63% (5/8)	82% (9/11)	77% (10/13)	45% (5/11)

Bassa carica virale= ≤ 800.000 UI/ml; alta carica virale= > 800.000 UI/ml.

* Copegus 1000/1200 mg + peginterferone alfa-2a 180 µg, per 48 settimane vs. Copegus 800 mg + peginterferone alfa-2a 180 µg per 48 settimane: rapporto di probabilità (IC al 95%) = 1,52 (1,07 – 2,17); valore di p (test di Cochran-Mantel-Haenszel stratificato) = 0,020.

† Copegus 1000/1200 mg + peginterferone alfa-2a 180 µg, per 48 settimane vs. Copegus 1000/1200 mg + peginterferone alfa-2a 180 µg per 24 settimane: rapporto di probabilità (IC al 95%) = 2,12 (1,30 – 3,46); valore di p (test di Cochran-Mantel-Haenszel stratificato) = 0,002.

La possibilità di ridurre la durata del trattamento a 24 settimane nei pazienti con genotipo 1 e 4 è stata studiata sulla base di una risposta virologica rapida sostenuta osservata in pazienti con risposta virologica rapida alla settimana 4 negli studi NV15942 e ML17131 (vedere Tabella 7).

Tabella 7 Risposta virologica sostenuta in base alla risposta virologica rapida osservata alla settimana 4 per il genotipo 1 e 4 dopo la terapia di associazione con Copegus e peginterferone alfa-2a in pazienti con HCV.			
	Studio NV15942		Studio ML17131
	Copegus 1000/1200 mg & Peginterferone alfa-2a 180 µg 24 settimane	Copegus 1000/1200 mg & Peginterferone alfa-2a 180 µg 48 settimane	Copegus 1000/1200 mg & Peginterferone alfa-2a 180 µg 24 settimane
Genotipo 1 RVR	90% (28/31)	92% (47/51)	77% (59/77)
Bassa carica virale	93% (25/27)	96% (26/27)	80% (52/65)

Alta carica virale	75% (3/4)	88% (21/24)	58% (7/12)
Genotipo 1 non RVR	24% (21/87)	43% (95/220)	-
Bassa carica virale	27% (12/44)	50% (31/62)	-
Alta carica virale	21% (9/43)	41% (64/158)	-
Genotipo 4 RVR	(5/6)	(5/5)	92% (22/24)
Genotipo 4 non RVR	(3/6)	(4/6)	-

Bassa carica virale \leq 800.000 UI/ml; alta carica virale $>$ 800.000 UI/ml.

RVR = risposta virale rapida (HCV-RNA non rilevabile) alla settimana 4 e HCV-RNA non rilevabile alla settimana 24

Sebbene limitati, i dati indicano che una riduzione della durata del trattamento a 24 settimane può essere associata ad un più alto rischio di ricaduta (vedere Tabella 8).

Tabella 8 Ricaduta della risposta virologica al termine del trattamento per pazienti con risposta virologica rapida			
	Studio NV15942		Studio NV15801
	Copegus 1000/1200 mg & Peginterferone alfa-2a 180 µg 24 settimane	Copegus 1000/1200 mg & Peginterferone alfa-2a 180 µg 48 settimane	Copegus 1000/1200 mg & Peginterferone alfa-2a 180 µg 48 settimane
Genotipo 1 RVR	6,7% (2/30)	4,3% (2/47)	0% (0/24)
Bassa carica virale	3,8% (1/26)	0% (0/25)	0% (0/17)
Alta carica virale	25% (1/4)	9,1% (2/22)	0% (0/7)
Genotipo 4 RVR	(0/5)	(0/5)	0% (0/4)

La possibilità di ridurre la durata del trattamento a 16 settimane in pazienti con genotipo 2 o 3 è stata analizzata sulla base della risposta virologica sostenuta osservata in pazienti che hanno manifestato una risposta virologica rapida entro la settimana 4 nello studio NV17317 (vedere Tabella 9).

Nello studio NV17317 eseguito su pazienti infettati con genotipo virale 2 o 3, tutti i pazienti hanno ricevuto peginterferone alfa-2a 180 µg s.c. alla settimana e una dose di Copegus da 800 mg e sono stati randomizzati al trattamento sia di 16 che di 24 settimane. Nel complesso il trattamento di 16 settimane ha determinato una risposta virale sostenuta inferiore (65 %) rispetto al trattamento di 24 settimane (76 %) ($p < 0,0001$).

La risposta virale sostenuta conseguita con 16 settimane di trattamento e con 24 settimane di trattamento è stata inoltre valutata in un'analisi di sottogruppo retrospettiva eseguita sui pazienti HCV-RNA-negativi entro la settimana 4 e con una LVL al basale (vedere Tabella 9).

Tabella 9 Risposta virologica sostenuta complessiva e basata sulla risposta virale rapida entro la settimana 4 per pazienti con HCV di genotipo virale 2 o 3 dopo terapia di combinazione con Copegus e peginterferone alfa-2a

Studio NV17317				
	Copegus 800 mg e Peginterferone alfa-2a 180 µg 16 settimane	Copegus 800 mg e Peginterferone alfa-2a 180 µg 24 settimane	Differenza di trattamento IC 95%	Valore di p
Genotipo 2 o 3	65% (443/679)	76% (478/630)	-10,6% [-15,5% ; -0,06%]	P<0,0001
Genotipo 2 o 3 e RVR	82% (378/461)	90% (370/410)	-8,2% [-12,8% ; -3,7%]	P=0,0006
Bassa carica virale	89% (147/166)	94% (141/150)	-5,4% [-12% ; 0,9%]	P=0,11
Alta carica virale	78% (231/295)	88% (229/260)	-9,7% [-15,9% ; -3,6%]	P=0,002

Bassa carica virale = ≤ 800.000 UI/ml al basale; alta carica virale = > 800.000 UI/ml al basale, RVR = risposta virale rapida (HCV-RNA-negativo) alla settimana 4.

Non è attualmente chiaro se una dose più elevata di Copegus (ad esempio 1000/1200 mg/die sulla base del peso corporeo) comporti percentuali di SVR più elevate rispetto agli 800 mg/die, quando il trattamento è abbreviato a 16 settimane.

I dati emersi hanno indicato che la riduzione della durata del trattamento a 16 settimane è associata a un più elevato rischio di recidiva (vedere Tabella 10).

Tabella 10 Recidiva di risposta virologica al termine del trattamento in soggetti con genotipo 2 o 3 con una risposta virologica rapida

Studio NV17317				
	Copegus 800 mg e Peginterferone alfa-2a 180 µg 16 settimane	Copegus 800 mg e Peginterferone alfa-2a 180 µg 24 settimane	Differenza di trattamento IC 95%	Valore di p
Genotipo 2 o 3 e RVR	15% (67/439)	6% (23/386)	9,3% [5,2% ; 13,6%]	P<0,0001
Bassa carica virale	6% (10/155)	1% (2/141)	5% [0,6% ; 10,3%]	P=0,04
Alta carica virale	20% (57/284)	9% (21/245)	11,5% [5,6% ; 17,4%]	P=0,0002

Epatite cronica C in pazienti precedentemente non responsivi

Nello studio MV17150, i pazienti risultati non responsivi alla precedente terapia con interferone pegilato alfa-2b più ribavirina sono stati randomizzati a quattro diversi trattamenti:

- peginterferone alfa-2a 360 µg /settimana per 12 settimane, seguiti da 180 µg/settimana per ulteriori 60 settimane;
- peginterferone alfa-2a 360 µg /settimana per 12 settimane, seguiti da 180 µg/settimana per ulteriori 36 settimane;
- peginterferone alfa-2a 180 µg /settimana per 72 settimane;
- peginterferone alfa-2a 180 µg /settimana per 48 settimane.

Tutti i pazienti hanno ricevuto Copegus (1000 o 1200 mg/die) in associazione con peginterferone alfa-2a. Tutti i bracci di trattamento sono stati sottoposti a un *follow-up* senza trattamento di 24 settimane.

Le diverse analisi di regressione e di gruppi accorpati per valutare l'influenza della durata del trattamento e dell'utilizzo della dose di induzione hanno chiaramente identificato la durata del trattamento di 72 settimane come il principale elemento determinante il conseguimento di una risposta virologica sostenuta. Nella tabella 11 sono illustrate le differenze in termini di risposta virologica sostenuta (SVR) in relazione alla durata del trattamento, ai dati demografici e alle migliori risposte ottenute dal precedente trattamento.

Tabella 11 Risposta virologica (RV) a 12 settimane e risposta virologica sostenuta (SVR) in pazienti con risposta virologica a 12 settimane dopo il trattamento con la terapia di associazione Copegus e peginterferone alfa-2a in pazienti non responsivi a peginterferone alfa-2b più ribavirina			
	Copegus 1000/1200 mg e peginterferone alfa-2a 360/180 o 180 µg 72 o 48 settimane (N = 942) Pazienti con RV alla settimana 12^a (N = 876)	Copegus 1000/1200 mg e peginterferone alfa-2a 360/180 o 180 µg 72 settimane (N = 473) SVR in pazienti con RV alla settimana 12^b (N = 100)	Copegus 1000/1200 mg e peginterferone alfa-2a 360/180 o 180 µg 48 settimane (N = 469) SVR in pazienti con RV alla settimana 12^b (N = 57)
Globale	18 % (157/876)	57 % (57/100)	35 % (20/57)
Bassa carica virale	35 % (56/159)	63 % (22/35)	38 % (8/21)
Alta carica virale	14 % (97/686)	54 % (34/63)	32 % (11/34)
Genotipo 1/4	17 % (140/846)	55 % (52/94)	35 % (16/46)
Bassa carica virale	35 % (54/154)	63 % (22/35)	37 % (7/19)
Alta carica virale	13 % (84/663)	52 % (30/58)	35 % (9/26)
Genotipo 2/3	58 % (15/26)	(4/5)	(3/10)
Bassa carica virale	(2/5)	—	(1/2)
Alta carica virale	(11/19)	(3/4)	(1/7)
Stato cirrotico			
Cirrosi	8 % (19/239)	(6/13)	(3/6)
Senza cirrosi	22 % (137/633)	59 % (51/87)	34 % (17/50)
Migliore Risposta durante il precedente trattamento			
Riduzione $\geq 2\log_{10}$ di HCV-RNA	28 % (34/121)	68 % (15/22)	(6/12)
Riduzione $< 2\log_{10}$ di HCV-RNA	12 % (39/323)	64 % (16/25)	(5/14)
Risposta migliore precedente mancante	19 % (84/432)	49 % (26/53)	29 % (9/31)

Alta carica virale = >800.000 UI/ml, bassa carica virale = ≤ 800.000 UI/ml.

a I pazienti che hanno raggiunto una soppressione virale alla settimana 12 (livelli non rilevabili HCV-RNA definiti come <50 UI/ml) sono stati considerati avere una risposta virologica alla settimana 12. I pazienti con risultati mancanti relativi all'HCV-RNA alla settimana 12 sono stati esclusi dall'analisi.

b I pazienti che hanno raggiunto una soppressione virale alla settimana 12 ma con risultati mancanti relativi all'HCV-RNA alla fine del *follow-up* sono stati considerati non responsivi.

Nello studio HALT-C i pazienti affetti da epatite cronica C e fibrosi avanzata o cirrosi risultati non responsivi a una precedente terapia con interferone alfa o interferone alfa pegilato, in monoterapia o in terapia di associazione con ribavirina, sono stati trattati con peginterferone alfa-2a 180 mcg/settimana e

Copegus 1000/1200 mg una volta al giorno. I pazienti che hanno raggiunto livelli non rilevabili di HCV-RNA dopo 20 settimane di trattamento hanno continuato la terapia di associazione con peginterferone alfa-2a più Copegus per un totale di 48 settimane e sono stati poi sottoposti a *follow-up* per 24 settimane dopo il termine del trattamento. La probabilità di risposta virologica sostenuta variava in funzione del precedente regime terapeutico (vedere Tabella 12).

Tabella 12 Risposta virologica sostenuta nello studio HALT-C in una popolazione di pazienti non responsivi a un trattamento precedente	
Trattamento precedente	Copegus 1000/1200 mg e peginterferone alfa-2a 180 µg 48 settimane
Interferone	27 % (70/255)
Interferone pegilato	34 % (13/38)
Interferone più ribavirina	13 % (90/692)
Interferone pegilato più ribavirina	11 % (7/61)

Pazienti con HCV con livelli dell'ALT nella norma

Nello studio NR16071 i pazienti con HCV e livelli dell'ALT nella norma sono stati randomizzati a ricevere peginterferone alfa-2a 180 µg /settimana con una dose di Copegus di 800 mg/die per 24 o 48 settimane, seguiti da 24 settimane di *follow-up* senza trattamento oppure, nel gruppo di controllo, 72 settimane senza trattamento. I valori di SVR rilevati nei bracci di trattamento di questo studio sono stati analoghi a quelli dei corrispondenti bracci di trattamento dello studio NV15942.

Bambini e adolescenti

Nello studio CHIPS (Studio Pediatrico Internazionale sull'Epatite Cronica C) promosso dagli sperimentatori, 65 bambini e adolescenti (6-18 anni) con infezione cronica da HCV sono stati trattati con peginterferone alfa-2a 100 µg/m² sc una volta alla settimana e Copegus 15 mg/kg/die per 24 settimane (genotipi 2 e 3) o 48 settimane (tutti gli altri genotipi). Dati di sicurezza preliminari e limitati non hanno dimostrato un discostamento evidente dal profilo di sicurezza noto per la combinazione negli adulti con infezione cronica da HCV; tuttavia, è da sottolineare il fatto che non è stato riportato il potenziale impatto sulla crescita. I dati di efficacia sono stati simili a quelli riportati negli adulti.

Pazienti con co-infezione da HIV-HCV

Le risposte virologiche in relazione al genotipo e alla carica virale pre-trattamento per pazienti con co-infezione da HIV-HCV trattati con Copegus e peginterferone alfa-2a in terapia di combinazione sono riassunti nella sottostante Tabella 13.

Tabella 13 Risposta virologica sostenuta in base a genotipo e carica virale pre-trattamento dopo la terapia di associazione con Copegus e peginterferone alfa-2a in pazienti con co-infezione da HIV-HCV			
Studio NR15961			
	Interferone alfa-2a 3 MUI e Copegus 800 mg 48 settimane	Peginterferone alfa-2a 180 µg e Placebo 48 settimane	Peginterferone alfa-2a 180 µg e Copegus 800 mg 48 settimane
Tutti i pazienti	12% (33/285)*	20% (58/286)*	40% (116/289)*

Genotipo 1	7% (12/171)	14% (24/175)	29% (51/176)
Bassa carica virale	19% (8/42)	38% (17/45)	61% (28/46)
Alta carica virale	3% (4/129)	5% (7/130)	18% (23/130)
Genotipo 2-3	20% (18/89)	36% (32/90)	62% (59/95)
Bassa carica virale	27% (8/30)	38% (9/24)	61% (17/28)
Alta carica virale	17% (10/59)	35% (23/66)	63% (42/67)

Bassa carica virale = ≤ 800.000 UI/ml; alta carica virale = >800.000 UI/ml.

*Peginterferone alfa-2a 180 μ g + Copegus 800 mg vs. interferone alfa-2a 3 MUI + Copegus 800 mg: rapporto di probabilità (IC al 95%) = 5,40 (3,42-8,54), valore di P (test di Cochran-Mantel-Haenszel stratificato) = $< 0,0001$.

*Peginterferone alfa-2a 180 μ g + Copegus 800 mg vs. peginterferone alfa-2a 180 μ g: rapporto di probabilità (IC al 95%) = 2,89 (1,93-4,32), valore di P (test di Cochran-Mantel-Haenszel stratificato) = $< 0,0001$.

*Interferone alfa-2a 3 MUI + Copegus 800 mg vs. peginterferone alfa-2a 180 μ g: rapporto di probabilità (IC al 95%) = 0,53 (0,33-0,85), valore di P (test di Cochran-Mantel-Haenszel stratificato) = $< 0,0084$.

Uno studio successivo (NV18209) condotto in pazienti con co-infezione da HCV genotipo 1 e HIV ha confrontato il trattamento con peginterferone alfa-2a 180 μ g/settimana con Copegus 800 mg o 1000 mg (<75 kg)/1200 mg (≥ 75 kg) somministrati giornalmente per 48 settimane. Lo studio non presentava la potenza necessaria per avanzare considerazioni di efficacia. I profili di sicurezza in entrambi i gruppi di trattamento con Copegus sono risultati coerenti con il profilo di sicurezza noto relativo alla terapia di associazione con peginterferone alfa-2a più Copegus e non hanno indicato alcuna differenza rilevante, ad eccezione di un lieve incremento dell'anemia nel braccio trattato con Copegus a dosi elevate.

Ribavirina in combinazione con interferone alfa-2a

L'efficacia terapeutica dell'interferone alfa-2a da solo e in combinazione con ribavirina orale è stata confrontata in studi clinici eseguiti in pazienti *naive* (mai trattati in precedenza) e in pazienti con recidiva affetti da epatite cronica C documentata dal punto di vista virologico, biochimico ed istologico. Sei mesi dopo la conclusione del trattamento sono stati valutati la risposta biochimica e virologica sostenuta ed il miglioramento istologico.

Un aumento statisticamente significativo di 10 volte (dal 4% al 43%; $p < 0,01$) della risposta virologica e biochimica sostenuta è stato osservato nei pazienti con recidiva (M23136; N = 99). Il favorevole profilo della terapia di associazione era rispecchiato anche dalle percentuali di risposta relative al genotipo dell'HCV o alla carica virale basale. Nei bracci della terapia di associazione e della monoterapia con interferone, le percentuali di risposta sostenuta nei pazienti con genotipo 1 dell'HCV erano rispettivamente del 28% vs. 0% e con genotipo 2/3 (nell'originale genotipo non-1, *ndt*) erano del 58% vs. 8%. Inoltre il miglioramento istologico era a favore della terapia di associazione. Risultati favorevoli (monoterapia vs. terapia di associazione: 6% vs 48%, $p < 0,04$) ottenuti da un piccolo studio pubblicato in pazienti *naive* (N=40) sono stati riferiti con l'impiego di interferone alfa-2a (3 MUI 3 volte alla settimana) con ribavirina.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La ribavirina viene assorbita rapidamente dopo somministrazione orale di una dose singola di Copegus (T_{max} mediano = 1-2 ore). L'emivita media in fase terminale della ribavirina dopo dosi singole di Copegus va da 140 a 160 ore. I dati della letteratura relativi alla ribavirina dimostrano che l'assorbimento è esteso con circa il 10% di una dose radiomarcata escreta nelle feci. Tuttavia, la biodisponibilità assoluta è di circa il 45%-65%, il che sembra dovuto ad un metabolismo di primo passaggio. Esiste un rapporto approssimativamente lineare fra la dose e l' $AUC_{0-\infty}$ dopo dosi singole di 200-1200 mg di ribavirina. In media, l'eliminazione orale apparente della ribavirina dopo dosi singole di 600 mg di Copegus va da 22 a 29 litri/ora. Il volume di distribuzione è di circa 4.500 litri dopo somministrazione di Copegus. La ribavirina non si lega alle proteine plasmatiche.

È stato dimostrato che la ribavirina ha un'elevata variabilità farmacocinetica inter- e intra-soggetto dopo dosi orali singole di Copegus (variabilità intra-soggetto inferiore o pari al 25% sia per l'AUC che per la C_{max}), che può essere dovuta ad un esteso metabolismo di primo passaggio, nonché al trasferimento entro e al di fuori del compartimento plasmatico.

Il trasporto della ribavirina nei compartimenti non-plasmatici è stato studiato a fondo nei globuli rossi ed è stato riconosciuto che avviene principalmente tramite un trasportatore nucleosidico equilibrativo di tipo e_s . Questo tipo di trasportatore è presente praticamente in tutti i tipi cellulari e può spiegare l'elevato volume di distribuzione della ribavirina. Il rapporto tra le concentrazioni di ribavirina nel sangue intero e nel plasma è di circa 60:1; la ribavirina in eccesso nel sangue intero esiste sotto forma di nucleotidi della ribavirina sequestrati negli eritrociti.

La ribavirina segue due vie metaboliche: 1) una via di fosforilazione reversibile, 2) una via di degradazione che implica la deribossilazione e l'idrolisi amidica per dare un metabolita triazol-carbossiacido. La ribavirina ed entrambi i suoi metaboliti triazol-carbossamide e acido triazol-carbossilico vengono escreti per via renale.

Dopo somministrazione ripetuta, la ribavirina si accumula largamente nel plasma con un rapporto di 6 volte tra l' AUC_{12hr} tra dose ripetuta e dose singola in base ai dati della letteratura. Dopo somministrazione orale di 600 mg due volte al giorno, l'equilibrio dinamico è stato raggiunto entro circa 4 settimane, con concentrazioni plasmatiche medie all'equilibrio dinamico di circa 2.200 ng/ml. Dopo sospensione della somministrazione, l'emivita era di circa 300 ore, il che probabilmente rispecchia la lenta eliminazione dai compartimenti non plasmatici.

Effetto del cibo: La biodisponibilità di una dose orale singola di 600 mg di Copegus è stata aumentata dal contemporaneo consumo di un pasto ricco di grassi. I parametri dell'esposizione alla ribavirina $AUC_{(0-192h)}$ e C_{max} sono aumentati rispettivamente del 42% e del 66% quando Copegus è stato assunto nel corso di una prima colazione ricca di grassi rispetto a quando è stato assunto a digiuno. Non si conosce l'importanza clinica dei risultati di questo studio in dose singola. L'esposizione alla ribavirina dopo somministrazione ripetuta a stomaco pieno è risultata paragonabile in pazienti trattati con peginterferone alfa-2a e Copegus e con interferone alfa-2b e ribavirina. Per ottenere concentrazioni plasmatiche ottimali di ribavirina, si raccomanda di assumere la ribavirina a stomaco pieno.

Funzionalità renale: La *clearance* apparente della ribavirina è ridotta nei pazienti con *clearance* della creatinina ≤ 50 ml/min, inclusi i pazienti con ESRD in emodialisi cronica, che mostrano circa il 30% dei valori riscontrati nei pazienti con funzionalità renale normale. Sulla base di un piccolo studio in pazienti con insufficienza renale moderata o severa (*clearance* della creatinina ≤ 50 ml/min) che assumevano dosi giornaliere ridotte di Copegus pari a 600 mg e 400 mg, rispettivamente, si è riscontrato un'esposizione plasmatica alla ribavirina (AUC) più elevata del 20-30% rispetto ai pazienti con funzionalità renale normale (*clearance* della creatinina > 80 ml/min) che assumevano Copegus al dosaggio standard. In pazienti con ESRD in emodialisi cronica che hanno ricevuto dosi di Copegus pari a 200 mg al giorno, è stata rilevata un'esposizione media di ribavirina (AUC) inferiore di circa il 20% rispetto a quella riscontrata in pazienti con funzionalità renale normale e in terapia con dosaggio giornaliero standard di Copegus pari a 1000/1200 mg. La ribavirina plasmatica è rimossa dall'emodialisi con un rapporto di estrazione di circa il 50%; tuttavia, in ragione dell'ampio volume di distribuzione di questa sostanza, quantità significative di ribavirina non sono rimosse dall'organismo efficacemente dall'emodialisi. In pazienti con insufficienza renale moderata e severa in terapia con le dosi valutate in questo studio, si è osservato un aumento della percentuale di reazioni avverse al farmaco.

In funzione della simulazione e del modello farmacocinetici in pazienti con compromissione significativa della funzionalità renale si raccomanda di apportare aggiustamenti della dose (vedere paragrafo 4.2). Ci si aspetta che questi aggiustamenti del dosaggio comportino esposizioni plasmatiche di ribavirina paragonabili a quelle ottenute in pazienti con funzionalità renale normale trattati con il dosaggio standard

di Copegus. La maggior parte delle raccomandazioni posologiche è stata ricavata da simulazioni e modelli farmacocinetici e non è stata valutata in studi clinici.

Funzionalità epatica: La farmacocinetica di dosi singole di ribavirina in pazienti con disfunzione epatica lieve, moderata o grave (Classificazione di Child-Pugh A, B o C) è simile a quella dei controlli normali.

Pazienti anziani di età superiore a 65 anni: Non sono state eseguite valutazioni farmacocinetiche specifiche in soggetti anziani. Tuttavia, in uno studio pubblicato di farmacocinetica di popolazione, l'età non è risultata un fattore-chiave nella cinetica della ribavirina; la funzionalità renale è il fattore determinante.

Pazienti di età inferiore a 18 anni: Leggere l'RCP dei medicinali il cui uso è indicato in associazione con Copegus per questa popolazione. In pazienti di età inferiore ai 18 anni non sono state condotte analisi di farmacocinetica.

Farmacocinetica di popolazione: È stata eseguita un'analisi di farmacocinetica di popolazione utilizzando i valori delle concentrazioni plasmatiche ottenuti da cinque studi clinici. Mentre il peso corporeo e la razza erano covariate statisticamente significative nel modello di *clearance*, solo l'effetto del peso corporeo era clinicamente significativo. La *clearance* aumentava in funzione del peso corporeo ed era prevista variare da 17,7 a 24,8 l/h nell'intervallo di peso compreso tra 44 e 155 kg. La *clearance* della creatinina (più elevata di 34 ml/minuto) non ha modificato la *clearance* della ribavirina.

Trasferimento nel liquido seminale: È stato studiato il trasferimento seminale della ribavirina. Le concentrazioni di ribavirina nel liquido seminale sono approssimativamente due volte più alte rispetto al siero. Tuttavia l'esposizione sistemica alla ribavirina di un partner di sesso femminile dopo un rapporto sessuale con un paziente in trattamento, è stata valutata e rimane estremamente limitata rispetto alla concentrazioni terapeutiche plasmatiche della ribavirina.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La ribavirina è embriotossica e/o teratogena a dosi molto inferiori alla dose umana raccomandata in tutte le specie animali in cui sono stati eseguiti studi adeguati. Sono state osservate malformazioni del cranio, del palato, degli occhi, della mandibola, degli arti, dello scheletro e del tratto gastrointestinale. L'incidenza e la gravità degli effetti teratogeni aumentavano con l'aumentare della dose. La sopravvivenza dei feti e della prole è ridotta.

Gli eritrociti sono un *target* primario della tossicità per la ribavirina in studi eseguiti nell'animale, compresi studi eseguiti nel cane e nella scimmia. L'anemia si verifica poco dopo l'inizio della somministrazione, ma è rapidamente reversibile all'interruzione del trattamento. Anemia ipoplastica è stata osservata solo nei ratti alla dose elevata di 160 mg/kg al giorno nello studio subcronico.

Una diminuzione del numero di leucociti e/o di linfociti era costantemente osservata negli studi di tossicità a dose ripetuta con ribavirina nei roditori e nel cane e transitoriamente in scimmie a cui era somministrata ribavirina nello studio subcronico. Gli studi di tossicità a dose ripetuta nel ratto hanno mostrato una deplezione linfoide timica e/o una deplezione delle aree timo-dipendenti della milza (guaine linfoidi periarteriolari, polpa bianca) e dei linfonodi mesenterici. Dopo somministrazione ripetuta di ribavirina nel cane, sono stati osservati un aumento della dilatazione/necrosi delle cripte intestinali del duodeno nonché un'inflammatione cronica del tenue ed erosione dell'ileo.

In studi con dose ripetuta eseguiti nel topo per studiare gli effetti della ribavirina sui testicoli e sugli spermatozoi, le anomalie degli spermatozoi si sono verificate negli animali a dosi ben al di sotto delle dosi terapeutiche. Alla cessazione del trattamento, entro uno o due cicli spermatogenici si è avuto un recupero praticamente totale dalla tossicità testicolare indotta dalla ribavirina.

Studi di genotossicità hanno dimostrato che la ribavirina esercita una certa attività genotossica. La ribavirina è risultata attiva in un test di trasformazione *in vitro*. Un'attività genotossica è stata osservata *in vivo* nel test del micronucleo nel topo. Un test dominante letale nel ratto è risultato negativo, a indicazione del fatto che, se le mutazioni si verificavano nel ratto, non erano trasmesse tramite gameti maschili. La ribavirina è un possibile cancerogeno per l'uomo.

La somministrazione di ribavirina e di peginterferone alfa-2a in associazione non ha provocato alcuna tossicità imprevista nella scimmia. La principale alterazione correlata al trattamento è stata un'anemia reversibile da lieve a moderata, la cui gravità è risultata superiore a quella provocata da ciascun principio attivo da solo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Amido di mais pregelatinizzato
Carbossimetilamido sodico (tipo A)
Cellulosa microcristallina
Amido di mais
Magnesio stearato.

Rivestimento con film:

Ipromellosa
Talco
Titanio diossido (E 171)
Ossido di ferro giallo (E 172)
Ossido di ferro rosso (E 172)
Triacetina.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Copegus è fornito in flaconi di polietilene ad alta densità (HDPE) con tappo a vite di polipropilene a prova di bambino, contenenti 14 o 56 compresse. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche S.p.A.
Piazza Durante 11
20131 Milano

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

“400mg compresse rivestite con film” 14 compresse	AIC n°035745052
“400mg compresse rivestite con film” 56 compresse	AIC n°035745064

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: settembre 2007.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Determinazione AIFA del