

6. februar 2008

PRODUKTRESUMÉ

for

Copegus, filmovertrukken tablet 400 mg

0. D.SP.NR.
21484

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Copegus 400 mg filmovertrukne tabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Hver filmovertrukken tablet indeholder 400 mg ribavirin.

Hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Filmovertrukne tabletter.

Rød-brun, flad, oval filmovertrukken tablet (mærket med RIB 400 på den ene side og ROCHE på den modsatte side).

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Copegus er indiceret til behandling af kronisk hepatitis C og må udelukkende anvendes som en del af kombinationsbehandling med peginterferon alfa-2a eller interferon alfa-2a. Copegus må ikke anvendes som monoterapi.

Kombinationen af Copegus og peginterferon alfa-2a eller interferon alfa-2a er indiceret hos voksne patienter, som er serum HCV-RNA positive, inklusive patienter med kompenseret cirrose (se pkt. 4.4). Kombinationen med peginterferon alfa-2a er også indiceret hos patienter co-inficeret med klinisk stabil hiv, inklusive patienter med kompenseret cirrose (se pkt 4.3). Doseringsregimerne for kombinationsbehandlingen er tilsigtet tidligere ubehandlede patienter, såvel som patienter, som tidligere har responderet på interferon alfa terapi og som derefter fik relaps efter at behandlingen var stoppet.

Der henvises til produktresumeeet (SPC) for peginterferon alfa-2a eller interferon alfa-2a for yderligere information om behandling med disse produkter.

4.2 Doserings- og indgivelsesmåde

Behandlingen skal indledes og følges op af en læge med erfaring i behandling af kronisk hepatitis C.

Administrationsmetode

Copegus filmovertrukne tabletter skal indtages oralt, fordelt på to doser, samtidig med et måltid (morgen og aften). På grund af risikoen for den teratogene effekt, må tabletterne ikke deles eller knuses. Idet Copegus findes som 200 mg tabletter er der ingen behov for at dele eller brække 400 mg tabletten over i halve.

Dosering

Copegus anvendes i kombination med peginterferon alfa-2a eller interferon alfa-2a. Den nøjagtige dosis samt behandlingsvarighed afhænger af, hvilket interferon produkt, der anvendes.

Der henvises til produktresumeeet for peginterferon alfa-2a eller interferon alfa-2a for yderligere information om dosering og behandlingsvarighed, når Copegus skal anvendes i kombination med et af disse præparater.

Dosering i kombination med peginterferon alfa-2a:

Dosis, som skal administreres

Den anbefalede dosis af Copegus i kombination med peginterferon alfa-2a injektionsvæske, opløsning, afhænger af den virale genotype og patientens kropsvægt (se tabel 1).

Behandlingsvarighed

Behandlingsvarigheden af kombinationsterapien med peginterferon alfa-2a, afhænger af den virale genotype. Patienter, som er smittet med HCV genotype 1, som har påviselig HCV RNA ved uge 4, uanset viral belastning ved baseline, skal have 48 ugers behandling. Behandling i 24 uger bør overvejes hos patienter inficeret med

- genotype 1 med lav viral belastning (≤ 800.000 IE/ml) ved baseline eller
- genotype 4

som bliver HCV RNA negative ved uge 4 og forbliver HCV RNA negative ved uge 24. En samlet behandlingsperiode på 24 uger kan dog være forbundet med større risiko for recidiv end en behandlingsperiode på 48 uger (se pkt. 5.1). Hos disse patienter bør tolerancen over for kombinationsbehandlingen samt prognostiske faktorer så som graden af fibrose tages med i overvejelserne, når der tages beslutning om behandlingsvarighed. Forkortelse af behandlingsperioden bør med yderligere forsigtighed velovervejes for patienter med genotype 1 og høj viral belastning (>800.000 IE/ml) ved baseline, som bliver HCV RNA negative ved uge 4 og som forbliver HCV RNA negative ved uge 24, da de begrænsede data antyder, at en forkortelse af behandlingsperioden signifikant kan have en negativ indflydelse på det vedvarende virologiske respons.

Patienter, som er smittet med HCV genotype 2/3, uanset viral belastning ved baseline, skal have 24 ugers behandling (se tabel 1).

Data for patienter inficeret med genotype 5 og 6 er begrænset; derfor anbefales kombinationsbehandling med 1000/1200 mg ribavirin i 48 uger.

Tabel 1. Dosering af Copegus i kombination med peginterferon alfa-2a for HCV patienter			
Genotype	Daglig Copegus dosis	Behandlingsvarighed	Antal 200/400 mg tabletter
Genotype 1 Lav viral belastning med RVR*	< 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	24 uger eller 48 uger	5 x 200 mg (2 morgen, 3 aften) 6 x 200 mg (3 morgen, 3 aften)
Genotype 1 Høj viral belastning med RVR*	< 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	48 uger	5 x 200 mg (2 morgen, 3 aften) eller 6 x 200 mg (3 morgen, 3 aften)
Genotype 4 med RVR*	< 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	24 uger eller 48 uger	5 x 200 mg (2 morgen, 3 aften) 6 x 200 mg (3 morgen, 3 aften)
Genotype 1 eller 4 uden RVR*	< 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	48 uger	5 x 200 mg (2 morgen, 3 aften) 6 x 200 mg (3 morgen, 3 aften)
Genotype 2/3	800 mg	24 uger	4 x 200 mg (2 morgen, 2 aften) eller 2 x 400 mg (1 morgen, 1 aften)

*RVR = hurtig virologisk respons (ikke-målelig HCV RNA) ved uge 4 og HCV RNA ikke-målelig ved uge 24
Lav viral belastning = ≤ 800.000 IE/ml; Høj viral belastning = > 800.000 IE/ml,

Generelt anses patienter, som er smittet med genotype 4, som vanskelige at behandle, og der foreligger kun begrænsede data (n = 66), som er sammenlignelige med en dosering som for genotype 1. Når behandlingsvarigheden skal besluttes, bør tilstedeværelsen af yderligere risikofaktorer overvejes. Denne dosering kan også overvejes for patienter, som er smittet med genotype 5 eller 6.

Co-infektion med hiv-HCV

Den anbefalede dosering af Copegus, i kombination med 180 mikrogram peginterferon alfa-2a én gang ugentlig, er 800 mg daglig i 48 uger, uanset genotype. Sikkerhed og effekt af kombinationsbehandling med ribavirindoser over 800 mg daglig eller af behandlingsvarighed under 48 uger er ikke undersøgt.

Forudsigelighed af respons og non-respons

Tidligt virologisk respons ved uge 12, defineret som et 2 log viralt fald eller ikke detekterbare koncentrationer af HCV RNA har vist sig at være prædiktivt for vedvarende respons (se tabel 2).

Tabel 2. Prædiktiv værdi ved uge 12 for det virologiske respons under kombinationsbehandling med anbefalede doser af Copegus og peginterferon						
Genotype	Negativ			Positiv		
	Intet respons ved uge 12	Intet vedvarende respons	Prædiktiv værdi	Respons ved uge 12	Vedvarende respons	Prædiktiv værdi
Genotype 1 (n = 569)	102	97	95 % (97/102)	467	271	58 % (271/467)
Genotype 2 og 3 (n =96)	3	3	100 % (3/3)	93	81	87 % (81/93)

Der sås en tilsvarende negativ prædiktiv værdi hos hiv-HCV-co-inficerede patienter i behandling med peginterferon alfa-2a monoterapi eller i kombination med ribavirin hhv. (100 % (130/130) eller 98 % (83/85)). Positive prædiktive værdier på 45 % (50/110) og 70 % (59/84) blev hhv. observeret hos genotype 1 og genotype 2/3 hiv-HCV-co-inficerede patienter i kombinationsbehandling.

Dosering i kombination med interferon alfa-2a:

Dosis, som skal administreres

Den anbefalede dosis af Copegus i kombination med interferon alfa-2a injektionsvæske, opløsning, afhænger af patientens vægt, (se tabel 3)

Behandlingsvarighed:

Patienterne skal behandles med kombinationsterapi med interferon alfa-2a i mindst 6 måneder. Patienter med HCV genotype 1 infektioner bør behandles i 48 uger med kombinationsterapi. Hos patienter med HCV af andre genotyper skal beslutningen om at forlænge behandlingen til 48 uger baseres på andre prognostiske faktorer (som f.eks. høj viral belastning ved baseline, hankøn, alder > 40 år og tegn på bro-fibrse).

Tabel 3. Dosering af Copegus i kombination med interferon alfa-2a			
Patientens vægt (kg)	Daglig Copegus dosis	Behandlingsvarighed	Antal af 200 mg tabletter
<75	1000 mg	24 eller 48 uger	5 (2 morgen, 3 aften)
≥75	1200 mg	24 eller 48 uger	6 (3 morgen, 3 aften)

Dosisjustering ved bivirkninger

Der henvises til produktresumeeet for peginterferon alfa-2a eller interferon alfa-2a for yderligere information om dosisjustering og afbrydelse af behandlingen for hvert af disse produkter.

Hvis der forekommer bivirkninger eller abnorme laboratorieværdier under behandling med Copegus og peginterferon alfa-2a eller interferon alfa-2a skal dosis af det enkelte

lægemiddel justeres, indtil de bivirkninger er forsvundet. Vejledning for dosisjustering blev udviklet i de kliniske studier (se **Retningslinier for dosisjustering ved behandlingsrelateret anæmi**, tabel 4).

Hvis intolerance er vedvarende efter dosisjustering, kan det blive nødvendigt at seponere Copegus eller både Copegus og peginterferon alfa-2a eller interferon alfa-2a.

<u>Laboratorieværdier</u>	Reducer kun Copegus dosis til 600 mg/dag* hvis:	Stop Copegus hvis:**
Hæmoglobin hos patienter uden hjertesygdom	<10 g/dl	<8.5 g/dl
Hæmoglobin: Patienter med tidligere stabil hjertesygdom	≥2 g/dl fald i hæmoglobin under en hvilken som helst 4 ugers periode under behandling (permanent dosisreduktion)	<12 g/dl på trods af 4 ugers dosisreduktion

*Patienter, hvis Copegus dosis er reduceret til 600 mg daglig, får én 200 mg tablet om morgenen og enten to 200 mg tabletter eller én 400 mg tablet om aftenen.

**Hvis abnormaliteten forsvinder, kan behandlingen med Copegus, efter den behandlende læges skøn, genoptages med 600 mg daglig, og dosis kan yderligere øges til 800 mg daglig. Det anbefales dog ikke at vende tilbage til højere dosis.

Specielle populationer

Anvendelse ved nedsat nyrefunktion: Det anbefalede dosisregime (justeret ved kropsvægt på 75 kg og derover) af ribavirin, giver anledning til kraftig stigning i plasmakoncentrationen af ribavirin hos patienter med nyreinsufficiens. Der er ikke tilstrækkelige data om sikkerhed og effekt af ribavirin hos patienter med serumkreatinin på > 2 mg /dl eller kreatininclearance på <50 ml/min, hvad enten patienten er i hæmodialyse eller ej, til at anbefale dosisændringer. Derfor skal ribavirin kun anvendes til patienter, hvor behandlingen anses for at være essentiel. Behandlingen skal initieres (eller fortsættes, hvis nyreinsufficiensen udvikles under behandlingen) med yderste forsigtighed og under intensiv monitorering af hæmoglobinkoncentrationerne, og rette korrektionsbehandling, om nødvendigt, skal kunne iværksættes under hele behandlingsforløbet. (se pkt. 4.4 og pkt. 5.2).

Anvendelse ved nedsat leverfunktion: Leverfunktionen påvirker ikke ribavirins farmakokinetik (se pkt. 5.2). Dosisjustering af Copegus er derfor ikke nødvendigt hos patienter med nedsat leverfunktion. Anvendelsen af peginterferon alfa-2a og interferon alfa-2a er kontraindiceret til patienter med dekompenseret cirrose og anden form for svær leverinsufficiens.

Anvendelse hos ældre over 65 år: Der er ingen signifikant aldersrelateret effekt på ribavirins farmakokinetik. Som hos yngre patienter skal nyrefunktionen dog bestemmes før anvendelse af Copegus.

Anvendelse hos patienter under 18 år: Copegus er ikke anbefalet til brug hos børn og unge (<18 år) p.g.a. utilstrækkelige data vedrørende sikkerhed og virkning i kombination med peginterferon alfa-2a og interferon alfa-2a.

4.3 Kontraindikationer

Se produktresumeeet for interferon alfa-2a eller peginterferon alfa-2a vedrørende oplysninger om kontraindikationer for disse produkter.

- overfølsomhed over for ribavirin eller over for et eller flere af hjælpestofferne
- gravide kvinder (se pkt. 4.4). Behandling med Copegus må ikke påbegyndes, før der foreligger en graviditetstest, der er negativ umiddelbart før behandlingsstart.
- kvinder, som ammer (se pkt. 4.6).
- anamnese med tidligere alvorlig hjertesygdom, inklusive ustabil og ukontrolleret hjertesygdom indenfor de sidste seks måneder.
- svær leverinsufficiens eller ikke-kompenseret levercirrose.
- hæmoglobinopatii (f.eks. thalassæmi, seglcelleanæmi).
- påbegyndelse af peginterferon alfa-2a er kontraindiceret hos hiv-HCV-patienter med cirrose og en Child-Pugh-score ≥ 6 (Se venligst produktresumeeet for peginterferon alfa-2a for Child-Pugh vurdering).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Psykiatri og centralnervesystemet (CNS): Der er set svære symptomer fra centralnervesystemet, specielt depression, suicidale tanker og suicidalforsøg hos nogle patienter under kombinationsbehandling med Copegus med peginterferon alfa-2a eller interferon alfa-2a, selv efter behandlingen er stoppet, hovedsageligt under den 6-måneders opfølgingsperiode. Andre symptomer fra centralnervesystemet omfattende aggressiv adfærd (nogle gange rettet mod andre), konfusion og psykiske ændringer er observeret med alfa interferoner. Patienterne skal kontrolleres nøje for tegn eller symptomer på psykiatiske sygdomme. Hvis disse symptomer forekommer, skal den potentielle alvorlighed af disse bivirkninger vurderes af lægen og behovet for tilstrækkelig medicinsk behandling skal overvejes. Hvis de psykiatiske symptomer varer ved eller forværres eller suicidale tanker er konstateret, anbefales det, at behandlingen med Copegus og peginterferon alfa-2a eller interferon alfa-2a stoppes, og patienten kontrolleres med psykiatrisk behandling om nødvendigt.

Patienter med eksisterende eller svære psykiatiske sygdomme i anamnesen: Hvis behandling med Copegus i kombination med peginterferon alfa-2a eller interferon alfa-2a er vurderet at være nødvendig hos patienter, som har eller tidligere har haft svære psykiatiske lidelser, bør behandlingen kun påbegyndes, når den psykiatiske lidelse er individuelt diagnosticeret og behandlet på passende måde.

Se produktresumeeet for peginterferon alfa-2a eller interferon alfa-2a vedrørende yderligere advarsler og forsigtighedsregler for brugen af disse produkter.

Alle patienter i studierne omhandlende kronisk hepatitis C fik foretaget en leverbiopsi før inklusion, men for specielle patienter (f.eks. patienter med genotype 2 eller 3) er behandling mulig uden histologisk bekræftelse. Gældende behandlingsvejledninger bør konsulteres for, hvorvidt foretagelse af leverbiopsi er nødvendig inden behandlingen påbegyndes.

Hos patienter med normal ALAT sker udviklingen af fibrose i gennemsnit med en lavere hastighed end hos patienter med forhøjet ALAT. Dette bør overvejes i forbindelse med

andre faktorer, som f.eks. HCV genotype, patientens alder, tilstedeværelse af ekstrahepatiske tegn, risiko for overførsel af smitte osv., bør overvejes, når der tages beslutning om behandling.

Samtidig administration af Copegus og didanosin anbefales ikke p.g.a. risikoen for mitokondrietoksicitet (se pkt. 4.5). Endvidere bør samtidig administration af Copegus og stavudin undgås for at mindske risikoen for overlappende mitokondrietoksicitet.

Teratogen risiko: Se pkt. 4.6 Graviditet og amning

Før behandling med ribavirin igangsættes, skal den behandlende læge grundigt informere patienten om den teratogene risiko ved ribavirin, om nødvendigheden af effektiv og vedvarende antikonception, herunder at præventionsmetoden kan svigte og om de mulige konsekvenser af graviditet, hvis en sådan skulle indtræffe under behandlingen med ribavirin. For information om laboratoriekontrol under graviditet henvises til ”Laboratorieundersøgelser”.

Carcinogenicitet: Ribavirin er mutagent i nogle *in vivo* og *in vitro* genotoksicitetsundersøgelser. En karcinogen virkning af ribavirin kan ikke udelukkes (se pkt. 5.3).

Hæmolyse og kardiovaskulære system: Der er set et fald i hæmoglobinniveauerne til <10 g/dl hos op til 15 % af de patienter, som blev behandlet med Copegus 1000/1200 mg i 48 uger i kombination med peginterferon alfa-2a, og op til 19 % af de patienter, som behandlede i kombination med interferon alfa-2a. Når Copegus 800 mg kombineredes med peginterferon alfa-2a i 24 uger, havde 3 % af patienterne et fald i hæmoglobinniveauet på <10 g/dl. Risikoen for at udvikle anæmi er højere hos de kvindelige patienter. Selvom ribavirin ikke har nogen direkte kardiovaskulære virkninger, kan anæmi i forbindelse med Copegus medføre forringelse af hjertefunktionen eller forværring af symptomerne på koronarsygdom, eller begge. Copegus skal derfor anvendes med forsigtighed til patienter med forud eksisterende hjertesygdom. Hjertestatus skal undersøges før behandlingsstart og kontrolleres klinisk under behandlingen; ved evt. forværring skal behandlingen stoppes (se pkt. 4.2). Patienter med tidligere højresidig hjerteinsufficiens, myokardieinfarkt og/eller tidligere eller nuværende arytmier skal kontrolleres omhyggeligt. Det anbefales, at de patienter, som har haft hjerteabnormaliteter, får foretaget elektrokardiogrammer før og under behandlingen. Hjertearytmier (primært supraventrikulære) responderer normalt på konventionel behandling, men behandlingsophør kan være påkrævet.

Akut overfølsomhed: I tilfælde af udvikling af en akut overfølsomhedsreaktion (f.eks. urticaria, angioødem, bronkokonstriktion, anafylaksi) skal Copegus øjeblikkeligt seponeres og passende medicinsk behandling skal initieres. Forbigående udslæt kræver ikke behandlingsophør.

Leverfunktionen: Kombinationsbehandling med Copegus og peginterferon alfa-2a eller interferon alfa-2a skal afbrydes hos patienter, som udvikler tegn på hepatisk dekomensation under behandlingen. Hvis stigningen i ALAT, trods dosisreduktion, progredierer og er klinisk signifikant eller ledsages af en stigning i direkte bilirubin, skal behandlingen stoppes.

Nedsat nyrefunktion: Farmakokinetikken for ribavirin er ændret hos patienter med nedsat nyrefunktion på grund af reduktion af målelig clearance hos disse patienter (se pkt. 5.2). Derfor anbefales det, at nyrefunktionen vurderes hos alle patienter før initiering af

Copegus, helst ved vurdering af patientens kreatininclearance. Ved den anbefalede dosering er der set væsentlige stigninger i plasmakoncentrationerne af ribavirin hos patienter med serum-kreatinin >2 mg/dl eller med kreatininclearance <50 ml/min. Der er ikke tilstrækkeligt med data på sikkerhed og effekt af Copegus hos disse patienter til at underbygge anbefalinger af dosisreduktion. Copegus behandling bør ikke initieres (eller fortsættes hvis nyresvigt optræder under behandlingen) hos disse patienter uanset om de er i hæmodialyse eller ej, medmindre behandlingen anses for at være essentiel. Yderste agtpågivenhed er nødvendig. Hæmoglobin koncentrationer skal monitoreres intensivt under hele behandlingen og korrigerende tiltag skal kunne iværksættes, såfremt det er nødvendigt. (se pkt. 4.2 og 5.2).

Øjenforandringer: Copegus anvendes i kombination med alfa-interferoner. Ved kombinationsbehandling med alfa-interferoner er der i sjældne tilfælde rapporteret om retinopati, inklusive retinal hæmoragi, eksudater, papilødem, optisk neuropati og obstruktion af arterier og vener i retina, som kan medføre synstab. Alle patienter skal have foretaget en øjenundersøgelse inden start af behandling. Alle patienter, som klager over nedsat syn eller tab af syn, skal straks have foretaget en fuldstændig øjenundersøgelse. Patienter, som allerede har øjensygdomme (f.eks. diabetisk eller hypertensiv retinopati), skal have foretaget periodiske øjenundersøgelser under behandlingen med alfa-interferoner. Kombinationsbehandlingen med alfa-interferoner skal afbrydes hos patienter, som udvikler øjensygdomme eller forværring af øjensygdomme.

Hiv/HCV Co-infektion: Der henvises til produktresuméerne for de antiretrovirale lægemidler, som skal gives samtidig med HCV-behandling vedrørende viden om og håndtering af toksicitet specifikt for hvert produkt samt for potentielt overlap af toksicitet med peginterferon alfa-2a med eller uden ribavirin. I studiet NR 15961 var incidensen af pankreatitis og/eller lactacidose 3 % (12/398) hos patienter, der samtidig blev behandlet med stavudin og interferon med eller uden ribavirin.

Patienter med kronisk hepatitis C, som også er smittede med hiv, og som får Highly Active Anti-Retroviral Therapy (HAART), har risiko for at få alvorlige bivirkninger (f.eks. laktacidose, perifer neuropati og pancreatitis).

Co-inficerede patienter med fremskreden cirrose, som får HAART, kan have øget risiko for hepatisk dekomensation og muligvis dødsfald, hvis de behandles med Copegus i kombination med interferoner. Baseline-variabler hos co-inficerede cirrotiske patienter, som kan være relateret til hepatisk dekomensation, omfatter: forhøjet serum-bilirubin, nedsat hæmoglobin, forhøjet basisk fosfatase eller nedsat trombocytal samt behandling med didanosin (ddI). Der skal derfor udvises forsigtighed, når peginterferon alfa-2a og Copegus gives i tillæg til HAART (se pkt. 4.5).

Co-inficerede patienter skal følges nøje og Child-Pugh-Score vurderes under behandlingen. Behandlingen skal øjeblikkelig afbrydes, hvis patienterne nærmer sig en Child-Pugh-Score på 7 eller højere.

Samtidig administration af Copegus og didanosin anbefales ikke p.g.a. risikoen for mitokondrietoksicitet (se pkt. 4.5). Endvidere bør samtidig administration af Copegus og stavudin undgås for at mindske risikoen for overlappende mitokondrietoksicitet.

Patienter der bliver behandlet med Copegus og alfa-interferon (standard og pegyleret) kombinationsbehandling samt zidovudin kan have øget risiko for at udvikle anæmi.

Laboratorieundersøgelser: Standard hæmatologiske tests og blodkemi (komplet blodtælling og differentieltælling, trombocytter, elektrolytter, serum-kreatinin, leverfunktionsprøver, urinsyre) skal udføres hos alle patienter før påbegyndelse af behandling. Acceptable baselineværdier, der kan betragtes som vejledende før initiering af behandling med Copegus i kombination med peginterferon alfa-2a eller interferon alfa-2a er:

Hæmoglobin	≥ 12 g/dl (kvinder); ≥ 13 g/dl (mænd)
Trombocytter	≥ 90.000/mm ³
Neutrofilocytter	≥ 1500/mm ³

Hos patienter, der er co-inficeret med hiv-HCV, er begrænsede effekt- og sikkerhedsdata (N = 51) tilgængelige hos personer med CD4-tal mindre end 200 celler/µl. Der bør derfor udvises forsigtighed i behandling af patienter med lavt CD4-tal.

Laboratorieundersøgelser skal udføres efter 2 og 4 ugers behandling og derefter regelmæssigt efter klinisk behov.

Kvinder i den fødedygtige alder: Kvindelige patienter skal have foretaget en rutinemæssig graviditetstest hver måned under behandlingen og i 4 måneder efter behandlingen. Kvindelige partnere af mandlige patienter skal have foretaget rutinemæssig graviditetstest hver måned under behandlingen og i 7 måneder derefter.

Koncentrationen af urea i blodet kan øges på grund af hæmodialyse, og derfor skal prædisponerede patienter, følges nøje for udvikling af gigt.

Dentale og parodontale lidelser: Dentale og parodontale lidelser, som kan forårsage tab af tænder, har været rapporteret hos patienter i kombinationsbehandling med Copegus og peginterferon alfa-2a. Ved langvarig kombinationsbehandling med Copegus og peginterferon alfa-2a kan mundtørhed have en skadelig effekt på tænder og mundens slimhinde. Patienter bør børste deres tænder grundigt 2 gange dagligt og gennemgå regelmæssig tandeftersyn. Nogle patienter kan have opkastninger. I disse tilfælde anbefales det at patienterne skyller munden grundigt bagefter.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er udført interaktionsundersøgelser med ribavirin i kombination med peginterferon alfa-2a og interferon alfa-2b og antacida. Uanset om ribavirin blev givet sammen med interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2a var koncentrationerne af ribavirin de samme.

På grund af den lange halveringstid er der mulighed for interaktioner i op til 2 måneder (5 ribavirin-halveringstider) efter ophør af behandling med Copegus.

Resultater af *in vitro* undersøgelser med både humane og rotte levermikrosompræparater indikerede ingen cytokrom P450 enzymmedieret metabolisme af ribavirin. Ribavirin hæmmer ikke cytokrom P450 enzymer. Toksicitetsundersøgelser tyder ikke på, at ribavirin

inducerer leverenzymmer. Der er derfor minimal mulighed for P450 enzymbaserede interaktioner.

Antacida: Ved samtidig indtagelse af et antacidum indeholdende magnesium, aluminium og dimeticon reduceredes biotilgængeligheden af 600 mg ribavirin; AUC_{0-24} faldt med 14 %. Det er muligt, at den nedsatte biotilgængelighed i dette studie skyldtes forsinket overførsel af ribavirin eller ændret pH. Denne interaktion betragtes ikke som klinisk signifikant.

Nukleosidanaloger: Det er vist *in vitro*, at ribavirin hæmmer phosphoryleringen af zidovudin og stavudin. Den kliniske betydning af disse fund er ukendt. Disse *in vitro* fund peger dog på muligheden for, at samtidig anvendelse af Copegus med enten zidovudin eller stavudin kan medføre øget hiv plasmaviræmi. Det anbefales derfor, at plasma hiv RNA niveauer følges nøje hos patienter, som behandles med Copegus samtidig med hvert af disse to lægemidler. Hvis hiv RNA niveauet stiger, skal anvendelsen af Copegus sammen med reverse transkriptasehæmmere revurderes.

Didanosin (ddI): Samtidig administration af ribavirin og didanosin anbefales ikke. Eksponering af didanosin eller dets aktive metabolit (dideoxyadenosin 5'-triphosphat) er øget *in vitro*, når didanosin administreres samtidig med ribavirin. Der er rapporteret om fatal leverinsufficiens samt perifer neuropati, pancreatitis og symptomatisk hyperlaktæmi/laktatacidose under anvendelsen af ribavirin.

Hiv-HCV-co-inficerede patienter

Der kunne ikke påvises nogen tydelig lægemiddelinteraktion hos 47 hiv-HCV-co-inficerede patienter, som fuldførte et 12 ugers farmakokinetisk delstudie med henblik på at undersøge ribavirins effekt på den intracellulære phosphorylering af visse reverse nukleosid transcriptasehæmmere (lamivudin og zidovudin eller stavudin). På grund af den store variabilitet var konfidensintervallerne dog temmelig brede. Plasmakoncentrationen af ribavirin synes ikke at påvirkes af samtidig administration af reverse nukleosid transcriptasehæmmere (NRTIs).

4.6 Graviditet og amning

Prækliniske data: Der er påvist et betydeligt teratogent og/eller embryocidt potentiale for ribavirin hos alle dyrearter, i hvilke tilstrækkelige studier er udført med doser, som er betragteligt under den anbefalede dosis til mennesker. Der er set misdannelser af kranium, gane, øje, kæbe, lemmer, skelet og mavetarmkanal. Hyppigheden og sværhedsgraden af de teratogene effekter steg ved øgning af ribavirin dosis. Overlevelsen af fostre og afkom var nedsat.

Kvindelige patienter: Copegus må ikke anvendes af gravide kvinder (se pkt. 4.3 og 4.4). Der skal udvises yderste forsigtighed for at undgå graviditet hos kvindelige patienter. Behandling med Copegus må ikke påbegyndes før, der foreligger en negativ graviditetstest umiddelbart før behandlingsstart. Enhver præventionsmetode kan svigte. Det er derfor yderst vigtigt, at kvinder i den fødedygtige alder og deres partnere under behandlingen og i 4 måneder efter behandlingen samtidig anvender 2 former for effektiv prævention; i denne periode skal der udføres månedlige rutinemæssige graviditetstests. Hvis der forekommer graviditet under behandlingen eller indenfor 4 måneder efter behandlingen, skal patienten informeres om den betydelige teratogene risiko af ribavirin for fostret.

Mandlige patienter og deres kvindelige partnere: Der skal udvises yderste forsigtighed for at undgå graviditet hos partnere til mandlige patienter, der bliver behandlet med Copegus. Ribavirin akkumuleres intracellulært og udskilles meget langsomt fra kroppen. I dyreforsøg forårsagede ribavirin ændringer i sædceller med doser, som var lavere end terapeutisk dosis. Det er uvist, om ribavirin, som indeholdes i sædceller, vil forårsage de kendte teratogene virkninger efter befrugtning af ovariet. Mandlige patienter og deres kvindelige partnere, som er i den fødedygtige alder, skal derfor rådes til samtidig at anvende 2 former for effektiv prævention under behandlingen med Copegus og i 7 måneder efter behandlingen. Der skal udføres en graviditetstest før behandlingen påbegyndes. Mænd, hvis partner er gravid, skal rådes til at anvende kondom for at minimere frigørelsen af ribavirin til partneren.

Amning: Det vides ikke, om Copegus udskilles i human mælk. På grund af faren for bivirkninger hos børn, som dier, skal amningen afbrydes før behandlingen påbegyndes.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Copegus har ingen eller ubetydelig indflydelse på evnen til at føre bil eller betjene maskiner. Peginterferon alfa-2a eller interferon alfa-2a anvendt i kombination med Copegus, kan dog have en virkning. Læs produktresuméet for peginterferon alfa-2a eller interferon alfa-2a for yderligere information.

4.8 Bivirkninger

Se produktresuméet for peginterferon alfa-2a eller interferon alfa-2a vedrørende yderligere bivirkninger for hvert af disse produkter.

Uønskede hændelser hos patienter, som får Copegus i kombinationsbehandling med interferon alfa-2a er essentielt de samme, som er rapporteret for patienter i behandling med Copegus i kombination med peginterferon alfa-2a.

Indenfor hver gruppe af frekvenser er bivirkningerne angivet med faldende alvorlighed.

Patienter med kronisk hepatitis C

De hyppigste rapporterede uønskede hændelser med Copegus i kombination med peginterferon alfa-2a 180 µg var for det meste lette til moderate, og de bivirkninger kunne behandles uden behov for justering af dosis eller afbrydelse af behandlingen.

Hiv-HCV-co-inficerede patienter

Hos hiv-HCV-co-inficerede patienter var den kliniske profil af indberettede bivirkninger efter peginterferon alfa-2a, alene eller i kombination med ribavirin, svarende til profilen hos HCV-monoinficerede patienter. For hiv-HCV patienter, som behandles med Copegus i kombination med peginterferon alfa-2a er der rapporteret andre uønskede virkninger hos $\geq 1\%$ til $\leq 2\%$ patiente: hyperlactacidaemi/lactatacidose, influenza, lungebetændelse, påvirkning af labilitet, apati, tinnitus, smerter i svælg og strube, cheilitis, ehvervet lipodystrofi og kromatinuri. Behandling med peginterferon alfa-2a var ledsaget af fald i de absolutte CD4+ celletal indenfor de første 4 uger uden reduktion i CD4+ celleprocenten. Faldet i CD4+ celletal var reversibelt efter dosisnedsættelse eller efter behandlingsophør. Anvendelsen af peginterferon alfa-2a havde ingen påviselig negativ indflydelse på kontrollen af hiv-viræmi under behandlingen eller under opfølgningen. Der foreligger begrænsede sikkerhedsdata (N=51) hos co-inficerede patienter med CD4+ celletal $< 200/\mu\text{l}$ (se produktresuméet for peginterferon alfa-2a).

Tabel 5 sammenligner de uønskede virkninger rapporteret for patienter som har modtaget kombinationsbehandling med Copegus og peginterferon alfa-2a eller interferon alfa-2a.

Tabel 5. Uønskede virkninger rapporteret for HVC patienter behandlet med Copegus i kombination med peginterferon alfa-2a					
Body system	Meget almindelige ≥1/10	Almindelige ≥1/100 to < 1/10	Ualmindelige ≥1/1000 to < 1/100	Sjældne ≥1/10,000 to < 1/1000	Meget sjældne <1/10,000
Infektioner og parasitære sygdomme		Øvre luftvejsinfektioner, bronkitis, oral candidiasis, herpes simplex	Nedre luftvejsinfektioner, urinvejsinfektioner, hudinfektioner	Endocarditis, otitis externa	
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)			Malignt hepatisk neoplasme		
Blod og lymfesystem	Anæmi	Trombocytopeni, lymfadenopati		Pancytopeni	Aplastisk anæmi
Immunsystemet			Sarcoidosis thyroiditis	Anafylaksi, SLE, rheumatoid arthritis	ITP eller TTP
Det endokrine system		Hypothyroidisme, hyperthyroidisme	Diabetes		
Metabolisme og ernæring	Anorexi		Dehydrering		
Psykiske forstyrrelser	Depression, søvnløshed	Ændringer i stemningslejet, emotionelle forstyrrelser, angst, aggression, nervøsitet, nedsat libido	Selvordstanker, hallucinationer, vrede	Selvord, psykotiske lidelser,	
Nervesystemet	Hovedpine, svimmelhed, koncentrationsbesvær	Hukommelsessvigt, besvimelse, slaphed, migræne, hypoæstesi, paræstesi, tremor, smagsforstyrrelser, mareridt, somnolens	Tab af hørelse, perifer neuropati	Koma, kramper, facialisparese	
Øjne		Sløret syn, øjensmerter, øjenbetændelse, xerophthalmi	Retinal blødning,	Synstab, optisk neuropati, papilødem, retinal vaskulær lidelse, retinopati, sår på cornea	Synstab

Tabel 5. Uønskede virkninger rapporteret for HVC patienter behandlet med Copegus i kombination med peginterferon alfa-2a					
Body system	Meget almindelige ≥1/10	Almindelige ≥1/100 to < 1/10	Ualmindelige ≥1/1000 to < 1/100	Sjældne ≥1/10,000 to < 1/1000	Meget sjældne <1/10,000
Øre og labyrint		Vertigo, øresmerter			
Hjerte		takykardi, palpitationer, perifere ødemer		Myokardieinfarkt, CHF, angina, arytmier, atrieflimren, supraventrikulær takykardi, pericarditis	
Vaskulære sygdomme		Hedeture	hypertension	Hjerneblødning	
Luftveje, thorax og mediastinum	Dyspnø, hoste	Dyspnø under anstrengelser, epistaxis, nasopharyngitis, sinuskongestion, nasal kongestion, rhinitis, ondt i halsen	Hvæsen	Interstitiel pneumonitis med fatal udgang, lungeemboli,	
Mave-tarmkanalen	Diare, kvalme, mavesmerter	Opkastning, dyspepsi, dysfagi, sår i munden, gingival blødning, glossitis, stomatitis, flatulens, forstoppelse, mundtørhed	Gastrointestinal blødning, cheilitis, gingivitis	Mavesår, pancreatitis	
Lever og galdeveje			Leverinsufficiens	Leverdysfunktion, cholangitis, fedtlever	
Hud og subkutane væv	Alopeci, dermatitis, kløe, tør hud	Udslæt, øget svedtendens, psoriasis, urticaria, eksem, hudsygdomme, lysoverfølsomhedsreaktioner, nattesved			Toksisk epidermal nekrolyse, Steven-Johnson syndrom, angioødem, erythema multiforma
Knogler, led, muskler og bindevæv	Myoser, ledsmerter	Rygsmarter, arthritis, muskelslaphed, knoglesmerter, nakkesmerter, smerter i muskler og skelet, muskelkramper		Myositis	

Tabel 5. Uønskede virkninger rapporteret for HVC patienter behandlet med Copegus i kombination med peginterferon alfa-2a					
Body system	Meget almindelige ≥1/10	Almindelige ≥1/100 to < 1/10	Ualmindelige ≥1/1000 to < 1/100	Sjældne ≥1/10,000 to < 1/1000	Meget sjældne <1/10,000
Det reproduktive system og mammae		Impotens			
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Feber, kulderystelser, smerter, asteni, træthed, reaktion ved injektionssted, irritabilitet	Brystsmerter, influenzalignende sygdom, utilpashed, letargi, hovedpine, tørst			
Undersøgelser		Vægttab			
Traumer, forgiftninger og komplikationer				Overdosering	

Laboratorieværdier: I kliniske studier om Copegus i kombination med peginterferon alfa-2a eller interferon alfa-2a kunne de fleste laboratorieabnormaliteter håndteres med dosisjusteringer (se pkt. 4.2). Med peginterferon alfa-2a og Copegus kombinationsbehandling fik op til 2 % af patienterne ALAT-stigninger, som medførte dosisjustering eller afbrydelse af behandlingen.

Hæmolyse er den dosisbegrænsende toksicitet for behandling med ribavirin. Der blev set et fald i hæmoglobin på < 10g/dl hos op til 15 % af de patienter, der fik Copegus 1000/1200 mg i kombination med peginterferon alfa-2a i 48 uger og hos op til 19 % af de patienter, der fik Copegus i kombination med interferon alfa-2a. Når Copegus 800 mg blev kombineret med peginterferon alfa-2a i 24 uger, udviklede 3 % af patienterne et fald i hæmoglobin < 10 g/dl. Det forventes ikke, at patienterne må stoppe behandlingen alene på grund af fald i hæmoglobinkoncentrationen. I de fleste tilfælde indtraf faldet i hæmoglobin tidligt under behandlingen og stabiliseredes samtidigt med en kompensatorisk stigning i reticulocytterne.

De fleste tilfælde af anæmi, leukopeni og trombocytopeni var lette (WHO grad 1). Der blev rapporteret om laboratorieændringer af WHO grad 2 for hæmoglobin (4 % af patienterne), leukocytter (24 % af patienterne) og trombocytter (2 % af patienterne). Moderat (absolute neutrophil count (ANC): $0,749 - 0,5 \times 10^9/l$) og alvorlig (ANC: $< 0,5 \times 10^9/l$) neutropeni blev observeret hos 24 % (216/887) og 5 % (41/887) af de patienter, der blev behandlet med Copegus 1000/1200 mg i 48 uger i kombination med peginterferon alfa-2a.

Hos nogle patienter, som behandlede med Copegus i kombination med peginterferon alfa-2a eller interferon alfa-2a, blev der set en stigning i urinsyre og indirekte bilirubin, forbundet med hæmolyse og værdierne vendte tilbage til baseliniveau indenfor 4 uger efter afsluttet behandling. I sjældne tilfælde (2/755) ledsagedes dette af kliniske manifestationer (akut tilfælde af arthritis urica).

Laboratorieværdier hos hiv-HCV-co-inficerede patienter

Selvom hæmatologisk toksicitet som neutropeni, trombocytopeni og anæmi indtraf hyppigere hos hiv-HCV-patienter, kunne størstedelen af patienterne håndteres ved hjælp af dosismodifikation og anvendelse af vækstfaktorer, og kun mindre hyppigt var det nødvendigt med præmatur ophør af behandlingen. Der observeredes fald i ANC under 500 celler/mm³ hos hhv. 13 % og 11 % af patienterne, som fik peginterferon alfa-2a monoterapi og kombinationsbehandling. Der observeredes fald i trombocytaltal under 50.000/mm³ hos hhv. 10 % og 8 % af patienterne, som fik peginterferon alfa-2a monoterapi og kombinationsbehandling. Der rapporteredes om anæmi (hæmoglobin < 10 g/dl) hos hhv. 7 % og 14 % af patienterne, som fik peginterferon alfa-2a monoterapi eller kombinationsbehandling.

4.9 Overdosering

Der er ikke indberettet tilfælde af overdosering af Copegus i de kliniske studier. Hypokalcæmi og hypomagnesæmi er observeret hos personer, der har fået doser, der er 4 gange højere end den maksimale anbefalede dosis. I mange af disse tilfælde blev ribavirin administreret intravenøst. Ribavirin fjernes ikke effektivt ved hæmodialyse.

4.10 Udlevering BEGR

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

Farmakoterapeutisk klassifikation: Nukleosider og nukleotider (eksklusive reverse transkriptasehæmmere), ATC-kode: J05A B04.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Virkningsmekanisme: Ribavirin er en syntetisk nukleosidanalogue, der har vist *in vitro* aktivitet mod nogle RNA og DNA virus. Mekanismen ved hvilken ribavirin i kombination med peginterferon alfa-2a eller interferon alfa-2a udøver sin effekt overfor HCV er ukendt.

HCV RNA-niveauet falder bifasisk hos responderende patienter med hepatitis C, som har fået behandling med 180 mikrogram peginterferon alfa-2a. Faldets første fase indtræffer indenfor 24 til 36 timer efter den første dosis med peginterferon alfa-2a, og efterfølges af anden fase, som fortsætter de næste 4 til 16 uger hos patienter med varigt respons. Copegus havde ingen signifikant effekt på den initiale virale kinetik i de første 4 til 6 uger hos patienter, som behandlede med kombinationen af Copegus og pegyleret interferon alfa-2a eller med interferon alfa.

Orale former for ribavirin monoterapi er blevet undersøgt til behandling af kronisk hepatitis C i flere studier. Resultatet fra disse studier viste, at ribavirin monoterapi ikke havde nogen effekt på eliminationen af hepatitisvirus (HCV-RNA) eller bedringen af leverhistologi efter 6 til 12 måneders behandling og 6 måneders opfølgning.

Resultater fra kliniske studier

Copegus i kombination med peginterferon alfa-2a

Forudsigelighed af respons

Der henvises til pkt. 4.2 i tabel 2.

Resultater fra de kliniske undersøgelser

I to pivotale studier (NV 15801 og NV 15942), blev virkning og sikkerhed i kombinationen af Copegus og peginterferon alfa-2a undersøgt hos et samlet antal af 2405 patienter. I forsøgene indgik interferon naïve patienter med kronisk hepatitis C, hvor diagnosen blev verificeret ved målbare niveauer af serum HCV RNA, forhøjede niveauer af ALAT og en leverbiopsi, der korrelerer med kronisk hepatitis C. Kun hiv-HCV-co-inficerede patienter blev inkluderet i studie NR15961 (se tabel 10). Disse patienter havde stabil hiv-sygdom og gennemsnittet af CD4 T-celle-tal var omkring 500 celler/ μ l.

Studie NV15810 (1121 behandlede patienter) sammenlignede virkningen af 48 ugers behandling med peginterferon alfa-2a (180 μ g 1 gang om ugen) og Copegus (1000/1200 mg daglig) med enten peginterferon alfa-2a monoterapi eller kombinationsterapi med interferon alfa-2b og ribavirin. Kombinationen af peginterferon alfa-2a og Copegus var signifikant mere effektiv end enten kombinationen af interferon alfa-2a og ribavirin eller peginterferon alfa-2a monoterapi.

Studie NV15942 (1284 behandlede patienter) sammenlignede virkningen af 2 behandlingsvarigheder (24 uger med 48 uger) og 2 doseringer med Copegus (800 mg med 1000/1200 mg).

Vedrørende oplysninger om behandlingsregimer, behandlingsvarighed og studieresultater, for HCV-monoinficerede patienter og hiv-HCV-co-inficerede patienter se henholdsvis tabel 6, 7, 8 og 10. Virologisk respons blev defineret som ikke detekterbare niveauer af HCV RNA, når det blev målt med COBAS AMPLICOR™ HCV test version 2.0. (detektionsgrænse 100 kopier/ml, lig med 50 internationale enheder/ml) og vedvarende respons blev defineret som en negativ prøve omkring 6 måneder efter behandlingens ophør.

Tabel 6. Virologisk respons i den samlede population (herunder non-cirrotiske og cirrotiske patienter)			
	Studie NV15942	Studie NV 15801	
	Copegus 1000/1200 mg & peginterferon alfa-2a 180 mikrogram (N = 436) 48 uger	Copegus 1000/1200 mg & peginterferon alfa-2a 180 mikrogram (N = 453) 48 uger	Ribavirin 1000/1200 mg & interferon alfa-2b 3 MIE (N = 444) 48 uger
Respons ved behandlingsafslut- ning	68 %	69 %	52 %
Totalt vedvarende			

respons	63 %	54 %*	45 %*
---------	------	-------	-------

*95 % konfidensinterval for forskellighed: 3 % til 16 % p-værdi (stratificeret Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0,003.

Det virologiske respons hos HCV-monoinficerede patienter kombinationsbehandlet med Copegus og peginterferon alfa-2a, baseret på genotype og viral belastning ved baseline samt i relation til genotype, viral belastning ved baseline og hurtig virologisk respons ved uge 4 er gengivet i henholdsvis tabel 7 og 8. Resultatet af studie NV15942 angiver rationalet for behandlingsregimerne, baseret på genotype, viral belastning ved baseline og virologisk respons ved uge 4 (se tabel 1, 7 og 8).

Forskellen mellem behandlingsregimerne var generelt ikke påvirket af viral belastning eller forekomst/fravær af cirrose; derfor er behandlingsanbefalingerne for genotype 1, 2 og 3 uafhængige af denne baselinekarakteristik.

Tabel 7. Vedvarende virologisk respons baseret på genotype og viral belastning ved baseline efter behandling med Copegus i kombination med peginterferon alfa-2a						
	Studie NV15942				Study NV15801	
	Copegus 800 mg & PEG-IFN alfa-2a 180 µg 24 uger	Copegus 1000/1200 mg & PEG-IFN alfa-2a 180 µg 24 uger	Copegus 800 mg & PEG-IFN alfa-2a 180 µg 48 uger	Copegus 1000/1200 mg & PEG-IFN alfa-2a 180 µg 48 uger	Copegus 1000/1200 mg & PEG-IFN alfa-2a 180 µg 48 uger	Ribavirin 1000/1200 mg & Interferon alfa-2b 3MIE 48 uger
Genotype 1	29 % (29/101)	42 % (49/118)† 52 % (37/71)	41 % (102/250)*	52 % (142/271)* †	45 % (134/298) 53 % (61/115)	36 % (103/285)
Lav viral belastning	41 % (21/51)	26 % (12/47)	55 % (33/60)	65 % (55/85)	40 % (73/182)	44 % (41/94)
Høj viral belastning	16 % (8/50)		36 % (69/190)	47 % (87/186)		33 % (62/189)
Genotype 2/3	84 % (81/96)	81 % (117/144) 83 % (39/47)	79 % (78/99) 88 % (29/33)	80 % (123/153) 77 % (37/48)	71 % (100/140) 76 % (28/37)	61 % (88/145) 65 % (34/52)
Lav viral belastning	85 % (29/34)	80 % (78/97)	74 % (49/66)	82 % (86/105)	70 % (72/103)	58 % (54/93)
Høj viral belastning	84 % (52/62)					
Genotype 4	0 % (0/5)	67 % (8/12)	63 % (5/8)	82 % (9/11)	77 % (10/13)	45 % (5/11)

Lav viral belastning= ≤ 800.000 IE/ml; Høj viral belastning= > 800.000 IE/ml

*Copegus 1000/1200 mg + peginterferon alfa-2a 180 µg, 48 uger versus Copegus 800 mg + peginterferon alfa-2a 180 µg, 48 uger: Odds ratio (95 % konfidensinterval) = 1,52 (1,07 til 2,17). P værdi (stratificeret Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0,020.

ψ Copegus 1000/1200 mg + peginterferon alfa-2a 180 µg, 48 uger versus Copegus 1000/1200 + peginterferon alfa-2a 180 µg, 24 uger: Odds ratio (95 % konfidensinterval) = 2,12 (1,30 til 3,46). P værdi (stratificeret Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0,002.

** Lav viral belastning er defineret som $\leq 2 \times 10^6$ kopier/ml

*** Høj viral belastning er defineret som $> 2 \times 10^6$ kopier/ml

HCV patienter med normal ALAT

I studie NR16071 blev HCV patienter med normale ALAT værdier randomiseret til at få peginterferon alfa-2a 180 mikrogram/uge og Copegus 800 milligram/dag i enten 24 eller 48 uger efterfulgt af 24-ugers behandlingsfri follow-up periode eller en ubehandlet kontrolgruppe i 72 uger. Det vedvarende virologiske respons rapporteret i behandlingsarmen i dette studie lignede den korresponderende behandlingsarm for studie NV15942.

Tabel 8: Vedvarende virologisk respons baseret på hurtig virologisk respons ved uge 4 for genotype 1 og 4 efter Copegus kombinationsbehandling med peginterferon alfa-2a hos HVC-patienter

Studie NV15942			
	Interferon alfa-2a 3 MIE & Copegus 800 mg 48 uger	Peginterferon alfa-2a 180 µg & Placebo 48 uger	Peginterferon alfa- 2a 180 µg & Copegus 800 mg 48 uger
Genotype 1 hurtig viral respons Lav viral belastning Høj viral belastning	12 % (33/285)*	20 % (58/286)*	40 % (116/289)*
Genotype 1 ikke-hurtig viral respons Lav viral belastning Høj viral belastning	7 % (12/171)	14 % (24/175)	29 % (51/176)
Genotype 4 hurtig viral respons	19 % (8/42)	38 % (17/45)	61 % (28/46)
Genotype 4 ikke-hurtig viral respons	3 % (4/129)	5 % (7/130)	18 % (23/130)

Lav viral belastning = ≤ 800.000 IE/ml; Høj viral belastning = > 800.000 IE/ml
Hurtig viral respons_hurtig viral reapons (HCV RNA ikke-målelig) ved uge 4 og HCV RNA ikke-målelig ved uge 24

En begrænset mængde data viser, at en forkortelse af behandlingen til 24 uger kan være forbundet med højere risiko for recidiv (se tabel 9).

Tabel 9: Recidiv for virologisk respons efter endt behandling hos patienter med hurtig virologisk respons			
	Studie NV15942		Studie NV15801
	<u>Copegus</u> 1000/1200 mg & peginterferon alfa-2a 180 µg 24 uger	<u>Copegus</u> 1000/1200 mg & peginterferon alfa-2a 180 µg 48 uger	<u>Copegus</u> 1000/1200 mg & peginterferon alfa-2a 180 µg 48 uger
Genotype 1 hurtig	6,7 % (2/30)	4,3% (2/47)	0% (0/24)

viral respons			
Lav viral belastning	3,8 % (1/26)	0% (0/25)	0% (0/17)
Høj viral belastning	25 % (1/4)	9,1% (2/22)	0% (0/7)
Genotype 4 hurtig viral respons	(0/5)	(0/5)	0% (0/4)

HCV patienter med normal ALAT

I studie NR16071 blev HCV patienter med normale ALAT værdier randomiseret til at få peginterferon alfa-2a 180 mikrogram/uge og Copegus 800 milligram/dag i enten 24 eller 48 uger efterfulgt af 24-ugers behandlingsfri follow-up periode eller en ubehandlet kontrolgruppe i 72 uger. Det vedvarende virologiske respons rapporteret i behandlingsarmen i dette studie lignede den korresponderende behandlingsarm for studie NV15942.

Hiv-HCV co-inficerede patienter

Det virologiske respons for patienter behandlet med Copegus og peginterferon alfa-2a kombinationsbehandling i relation til genotype og viral belastning ved tidligere behandling for hiv-HCV co-inficerede patienter er angivet i tabel 10.

Tabel 10. Vedvarende virologisk respons baseret på genotype og viral belastning ved tidligere behandling efter behandling med Copegus i kombination med peginterferon alfa-2a hos hiv-HCV-co-inficerede patienter			
Studie NR15961			
	Interferon alfa-2a 3 MIE & Copegus 800 mg 48 uger	Peginterferon alfa- 2a 180 µg & Placebo 48 uger	Peginterferon alfa-2a 180 µg & Copegus 800 mg 48 uger
Alle patienter	12 % (33/285)*	20 % (58/286)*	40 % (116/289)*
Genotype 1	7 % (12/171)	14 % (24/175)	29 % (51/176)
Lav viral belastning	19 % (8/42)	38 % (17/45)	61 % (28/46)
Høj viral belastning	3 % (4/129)	5 % (7/130)	18 % (23/130)
Genotype 2-3	20 % (18/89)	36 % (32/90)	62 % (59/95)
Lav viral belastning	27 % (8/30)	38 % (9/24)	61 % (17/28)
Høj viral belastning	17 % (10/59)	35 % (23/66)	63 % (42/67)

Lav viral belastning = \leq 800.000 IE/ml; Høj viral belastning = $>$ 800.000 IE/ml

* Peginterferon alfa-2a 180 µg Copegus 800 mg vs. interferon alfa-2a 3MIE ribavirin 800 mg: Odds Ratio (95 % konfidensinterval) = 5,40 (3,42 til 8,54), P-værdi (stratificeret Cochran-Mantel-Haenszel test) = $<$ 0,0001

* Peginterferon alfa-2a 180 µg Copegus 800 mg vs. peginterferon alfa-2a 180 µg: Odds Ratio (95 % konfidensinterval) = 2,89 (1,93 til 4,32), P-værdi (stratificeret Cochran-Mantel-Haenszel test) = $<$ 0,0001

* Interferon alfa-2a 3MIE Copegus 800 mg vs. peginterferon alfa-2a 180 µg: Odds Ratio (95 % konfidensinterval) = 0,53 (0,33 til 0,85), P-værdi (stratificeret Cochran-Mantel-Haenszel test) = $<$ 0,0084

Ribavirin i kombination med interferon alfa-2a

Den terapeutiske effekt af interferon alfa-2a alene og i kombination med oral ribavirin blev sammenlignet i kliniske studier hvori der indgik naïve patienter (tidligere ubehandlede patienter) og patienter med relaps, som havde virologisk, biokemisk og histologisk

verificeret kronisk hepatitis C. Seks måneder efter behandlingsophør, blev de vedvarende virologiske, biokemiske såvel som de histologiske forbedringer evalueret.

En statistisk signifikant 10-fold øgning (fra 4 % til 43 % $p < 0,01$) i antallet af patienter med vedvarende virologisk respons samt biokemisk respons blev observeret i relapserede patienter (M 23136; $n = 99$). Den gunstige profil af kombinationsbehandlingen blev også set i responsraterne i forhold til HCV genotype eller den virale belastning ved baseline. I kombinationsarmen var den vedvarende responsrate med HCV genotype 1 28 %, medens den for monoterapiarmen var 0 % og for genotype non-1, var responsraterne 58 % vs. 8 %. De histologiske forbedringer, favoriserede også kombinationsterapien. Yderligere understøttende data fra et lille publiceret studie hvor naive patienter blev inkluderet ($n = 40$) og behandlet med interferon alfa-2a (3 MIE 3 gange ugentligt) og ribavirin (monoterapi vs. kombination; 6 % vs. 48 %, $p < 0,04$).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Ribavirin absorberes hurtigt efter oral administration af en enkelt dosis Copegus (middel- $T_{max} = 1-2$ timer).

Den gennemsnitlige, terminale halveringstid af ribavirin, indgivet som enkeltdosis Copegus er 140 – 160 timer. Data fra litteraturen på ribavirin viser, at absorptionen er udtalt med omkring 10 % af en radiomærket dosis udskilt i fæces. Den absolutte biotilgængelighed er dog omkring 45- 65 %, sandsynligvis på grund af first-pass metabolisme. Der er en approksimal lineær sammenhæng mellem dosis og AUC_{0-t} efter enkeltdosis af 200 – 1200 mg ribavirin. Gennemsnittet af den tilsyneladende orale clearance af ribavirin efter en enkeltdosis Copegus på 600 mg er målt til 22 til 29 liter per time. Fordelingsvolumen er ca. 4.500 liter efter administration af Copegus. Ribavirin bindes ikke til plasmaproteiner.

Det er vist, at ribavirin har høj inter- og intrapersonvariabilitet efter orale enkeltdoser af Copegus (intrapatientvariabilitet ≤ 25 % for både AUC og C_{max}), hvilket kan skyldes en stor first pass metabolisme og overførsel indenfor og udenfor blodfordelingsrummet.

Transporten af ribavirin i non-plasmacompartments er blevet meget omfattende undersøgt i røde blodlegemer og er blevet identificeret til hovedsageligt at foregå via en e_s -type equilibrativ nukleosidtransportør. Denne transportørtype er til stede hos praktisk taget alle cellyper og kan være årsag til det høje fordelingsvolumen for ribavirin. Forholdet blod:plasma ribavirinkoncentrationen er ca. 60:1; det overskydende ribavirin i blodet er til stede som ribavirinnukleotider afsondret i erythrocytter.

Ribavirin har to metaboliseringsveje: 1) en reversibel phosphorylering; 2) en nedbrydning, der involverer deribosylation og amidhydrolyse til dannelselse af en triazolcarboxylsyremetabolit. Både ribavirin og dets triazolcarboxamid- og triazolcarboxylsyremetabolitter udskilles renalt.

Efter flergangsdosering akkumuleres ribavirin i udstrakt grad i plasma med en seks gange større $AUC_{12-timer}$ end ved engangsdosis, baseret på data fra litteraturen. Efter oral dosering med 600 mg to gange daglig blev steady-state nået efter ca. fire uger med middel steady-state-plasmakoncentrationer på ca. 2200 ng/ml. Efter ophørt dosering var halveringstiden ca. 300 timer, hvilket sandsynligvis afspejler langsom elimination fra non-plasma compartments.

Effekt af fødeindtagelse: Biotilgængeligheden af en enkelt oral dosis på 600 mg Copegus øgedes ved samtidig indtagelse af et måltid med højt fedtindhold. $AUC_{(0-192\text{timer})}$ og C_{max} steg med hhv. 42 % og 66 %, når Copegus blev taget sammen med et morgenmåltid med højt fedtindhold sammenlignet med indtagelse i fastende tilstand. Den kliniske relevans af resultaterne fra denne enkeltdosis-undersøgelse er uvis. Ribavirineksponeringen efter multiple doser indtaget sammen med føde var sammenlignelig hos patienter, som fik hhv. peginterferon alfa-2a og Copegus og interferon alfa-2b og ribavirin. For at opnå optimale plasmakoncentrationer af ribavirin anbefales det at tage ribavirin sammen med føde.

Nyrefunktion: Enkeltdosisfarmakokinetikken for ribavirin var ændret (øget AUC_{t} og C_{max}) hos patienter med nedsat nyrefunktion sammenlignet med kontrolpersoner, hvis kreatininclearance var større end 90 ml/min. Ribavirins clearance er væsentlig nedsat hos patienter med serum kreatinin >2 mg/dl eller kreatininclearance på < 50 ml/min. Der er utilstrækkeligt med data på sikkerhed og effekt af ribavirin i disse patienter til at underbygge anbefalinger af dosisændring. Plasmakoncentrationerne af ribavirin er så godt som uændrede ved hæmodialyse.

Leverfunktion: Enkeltdosisfarmakokinetikken for ribavirin hos patienter med let, moderat og svær leverinsufficiens (Child-Pugh klassifikation A, B eller C) svarer normale patienters farmakokinetik.

Ældre patienter over 65 år: Der er ikke foretaget specifikke farmakokinetiske undersøgelser hos ældre personer. I en farmakokinetisk populationsundersøgelse var alder ikke en nøgelfaktor i ribavirins farmakokinetik; nyrefunktionen er den bestemmende faktor.

Patienter under 18 år: Ribavirins farmakokinetiske egenskaber hos patienter under 18 år er ikke fuldstændigt undersøgt. Copegus i kombination med peginterferon alfa-2a eller interferon alfa-2a er kun indiceret til behandling af kronisk hepatitis C hos patienter i alderen 18 år eller ældre.

Farmakokinetik i forskellige populationer: En analyse af farmakokinetikken i forskellige patientpopulationer blev undersøgt ved hjælp af plasmakoncentrationsdata fra fem kliniske studier. Medens kropsvægt og race var statistisk signifikante i clearance modellen, var det kun kropsvægt der var klinisk signifikant. Clearance øgedes som funktion af kropsvægt og blev forudsagt til at variere mellem 17,7 til 24,8 l/time for patienter med en kropsvægt, der varierede mellem 44 – 155 kg. Kreatininclearance (så lav som 34 ml/min) havde ingen effekt på clearance af ribavirin.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Hos alle dyrearter, hvor der blev udført tilstrækkelige studier, er ribavirin embryotoksisk og/eller teratogent i doser, som ligger væsentlig under den anbefalede humane dosis. Der blev set misdannelser af kranium, gane, øje, kæbe, lemmer, skelet og mavetarmkanal. Hyppigheden og sværhedsgraden af de teratogene effekter steg ved øgning af ribavirindosis. Overlevelsen af fostre og afkom var nedsat.

Erythrocytter er et primært mål for toksiciteten af ribavirin i dyreforsøg, inklusive forsøg på hunde og aber. Anæmi forekommer kort efter påbegyndt behandling, men reverterer

hurtigt efter behandlingsophør. Der blev observeret hypoplastisk anæmi hos rotter alene i det subkroniske studie efter den høje dosis på 160 mg/kg/dag.

Der blev set konsistent nedsat leukocyt- og/eller lymfocytal i toksicitetsstudier med gentagne doser af ribavirin hos gnaver og hund og forbigående nedsat leukocyt- og/eller lymfocytal hos aber, som fik ribavirin i det subkroniske studie. Toksicitetsstudier med gentagne doser hos rotte viste lymphoid depletion i thymus og/eller depletion af thymusafhængige områder i lymfeknuden i mesenterium og milt (periarteriolar lymphoidt væv, hvid pulpa). Efter gentagne ribavirin doser til hunde blev der set øget dilatation/nekrose af de intestinale krypter i duodenum samt kronisk inflammation af tyndtarmen og erosion af ileum.

I studier med gentagne doser hos mus undersøgte om ribavirin inducerede effekter på testes og sædceller. Der optrådte sædcelleabnormaliteter i doser, som var væsentlig lavere end de terapeutiske doser. Efter behandlingsophør indtraf der i princippet fuldstændig normalisering af den ribavirin-inducerede testikulære toksicitet indenfor en eller to sædcelledannende cykler.

Genotoksicitetsstudier har vist, at ribavirin har en vis genotoksisk aktivitet. Ribavirin var aktiv i en *in vitro* Transformation assay. Der blev set genotoksisk aktivitet i en *in vivo* mikronukleus assay hos mus. En dominant letal test hos rotte var negativ, hvilket tyder på, at hvis mutationer forekom hos rotte, blev de ikke overført via mandlige kønsceller. Ribavirin er muligvis carcinogent hos mennesker.

Administration af ribavirin og peginterferon alfa-2a i kombination forårsagede ingen uventet toksicitet hos abe. Den væsentligste behandlingsrelaterede ændring var let til moderat anæmi, hvis sværhedsgrad var større end efter de enkelt aktive stoffer alene.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletkernen:

Pregelatineret majsstivelse
Natriumstivelsesglycolat (type A)
Mikrokrystallinsk cellulose
Majsstivelse
Magnesiumstearat

Filmovertræk:

Hypromellose
Talcum
Titandioxid (E171)
Gult jernoxid (E172)
Rødt jernoxid (E172)
Triacetin

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

Copegus leveres i høj-densitets polyethylen (HDPE) beholdere med børnesikret polypropylenskruelåg, indeholdende 14 eller 56 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Roche a/s

Industriholmen 59

2650 Hvidovre

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

39233

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

20. december 2002

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

6. februar 2008