

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Copregus 200 mg film-coated tablets
Копегус 200 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg рибавирин (*ribavirin*).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Светлорозова, плоска, овална филмирана таблетка (маркирана с RIB 200 от едната страна и ROCHE от другата страна).

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Copregus е показан за лечение на хроничен хепатит С и трябва да се използва само като част от комбинирана схема на лечение с пегинтерферон алфа-2а или интерферон алфа-2а. Copregus не трябва да се прилага като монотерапия.

Комбинацията на Copregus с пегинтерферон алфа-2а или интерферон алфа-2а е показана за лечение на възрастни пациенти, положителни за HCV РНК в серума, включително пациенти с компенсирана цироза (вж. точка 4.4). Комбинацията с пегинтерферон алфа-2а е показана също и при пациенти, инфектирани едновременно и с клинично стабилен HIV, включително пациенти с компенсирана цироза (вж. точка 4.3). Copregus в комбинация с пегинтерферон алфа-2а е показан при нелекувани преди това пациенти и при пациенти, които не са се повлияли от предишно лечение с интерферон алфа (пегилиран или непегилиран), приложен самостоятелно или в комбинирана терапия с рибавирин.

Моля, направете справка и в Кратката характеристика на продукта (КХП) на пегинтерферон алфа-2а или интерферон алфа-2а за информация за предписване, специфична за тези продукти.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне и да се проследява от лекар с опит в лечението на хроничен хепатит С.

Начин на приложение

Copregus филмирани таблетки се прилагат перорално в два отделни приема с храна (сутрин и вечер). Поради тератогенния потенциал на рибавирин, таблетките не трябва да се чупят или смачкват.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 26020785
Разрешение № 9640 / 19.05.2010
Одобрение №

Дозировка

Soregus се прилага в комбинация с пегинтерферон алфа-2а или интерферон алфа-2а. Точната доза и продължителността на лечението зависят от използвания продукт интерферон.

Моля, направете справка с КХП на пегинтерферон алфа-2а или интерферон алфа-2а за допълнителна информация относно дозировката и продължителността на лечение, когато Soregus ще се използва в комбинация с някой от тези продукти.

Дозировка при комбинация с пегинтерферон алфа-2а:

Прилагана доза

Препоръчаната доза Soregus в комбинация с пегинтерферон алфа-2а инжекционен разтвор зависи от вирусния генотип и телесната маса на пациента (вж. Таблица 1).

Продължителност на лечението

Продължителността на комбинираната терапия с пегинтерферон алфа-2а зависи от вирусния генотип. Пациентите, инфектирани с HCV с генотип 1, които имат измерима HCV РНК на 4-та седмица, независимо от вирусното натоварване преди лечението, трябва да се подложат на 48 седмици лечение.

Лечение с продължителност 24 седмици може да се обмисли при пациенти, инфектирани с

- генотип 1 с ниско вирусно натоварване (НВН) ($\leq 800\,000$ IU/ml) в началото или
- генотип 4,

които станат HCV РНК отрицателни на 4-та седмица и останат HCV РНК отрицателни на 24-та седмица.

Лечение с обща продължителност от 24 седмици, обаче, може да бъде свързано с по-висок риск от рецидив в сравнение с лечението с продължителност от 48 седмици (вж. 5.1). При вземане на решение относно продължителността на лечението при тези пациенти трябва да се има предвид поносимостта към комбинирана терапия и такива допълнителни прогностични фактори като степента на фиброза. При пациенти с генотип 1 и високо вирусно натоварване (ВВН) в началото ($> 800\,000$ IU/ml), които станат HCV РНК отрицателни на 4-та седмица и останат HCV РНК отрицателни на 24-та седмица, трябва още по-внимателно да се обмисли намаляване на продължителността на лечението, тъй като ограничените налични данни показват, че това може да има значително отрицателно влияние върху продължителния вирусологичен отговор.

Пациенти, инфектирани с HCV генотип 2 или 3, които имат измерими нива на HCV РНК на 4-та седмица, трябва да получат 24-седмична терапия, независимо от вирусното натоварване преди лечението. Може да се обмисли лечение с продължителност само 16 седмици при отделни пациенти, инфектирани с генотип 2 или 3 с НВН ($\leq 800\,000$ IU/ml) на изходно ниво, които са станали HCV отрицателни до седмица 4 от лечението и остават HCV отрицателни до седмица 16. Лечение с обща продължителност 16 седмици може да бъде свързано с по-малък шанс за повлияване и е свързано с по-висок риск от рецидив в сравнение с лечение с продължителност 24 седмици (вж. точка 5.1). Когато се обмисля отклонение от стандартната 24-седмична продължителност на лечение при тези пациенти, трябва да се има предвид поносимостта към комбинираната терапия и наличието на допълнителни клинични или прогностични фактори, като степента на фиброза. Намаляването на продължителността на лечение при пациенти, инфектирани с генотип 2 или 3 с ВВН ($> 800\,000$ IU/ml) на изходно ниво, които са станали HCV отрицателни към седмица 4-та, трябва да става с по-голямо внимание, тъй като това може да окаже значително отрицателно влияние върху продължителния вирусологичен отговор (вж. Таблица 1).

Наличните данни за пациенти, инфектирани с генотип 5 или 6, са ограничени; поради това се препоръчва комбинирано лечение с 1 000/1 200 mg рибавирин в продължение на 48 седмици.

Таблица 1 Препоръки за дозиране на Coregus в комбинация с пегинтерферон алфа-2а при пациенти с HCV

Генотип	Дневна доза Coregus	Продължителност на лечение	Брой таблетки от 200/400 mg
Генотип 1 НВН с БВО*	< 75 kg = 1 000 mg ≥ 75 kg = 1 200 mg	24 седмици или 48 седмици	5 x 200 mg (2 сутрин, 3 вечер) 6 x 200 mg (3 сутрин, 3 вечер)
Генотип 1 ВВН с БВО*	<75 kg = 1 000 mg ≥75 kg = 1 200 mg	48 седмици	5 x 200 mg (2 сутрин, 3 вечер) 6 x 200 mg (3 сутрин, 3 вечер)
Генотип 4 с БВО*	<75 kg = 1 000 mg ≥75 kg = 1 200 mg	24 седмици или 48 седмици	5 x 200 mg (2 сутрин, 3 вечер) 6 x 200 mg (3 сутрин, 3 вечер)
Генотип 1 или 4 без БВО*	<75 kg = 1 000 mg ≥75 kg = 1 200 mg	48 седмици	5 x 200 mg (2 сутрин, 3 вечер) 6 x 200 mg (3 сутрин, 3 вечер)
Генотип 2 или 3 НВН с БВО**	800 mg ^(a)	16 седмици ^(a) или 24 седмици	4 x 200 mg (2 сутрин, 2 вечер) или 2 x 400 mg (1 сутрин, 1 вечер)
Генотип 2 или 3 ВВН с БВО**	800 mg	24 седмици	4 x 200 mg (2 сутрин, 2 вечер) или 2 x 400 mg (1 сутрин, 1 вечер)
Генотип 2 или 3 без БВО**	800 mg	24 седмици	4 x 200 mg (2 сутрин, 2 вечер) или 2 x 400 mg (1 сутрин, 1 вечер)

*БВО = бърз вирусологичен отговор (HCV РНК не се открива) на 4-та седмица и HCV РНК не се открива на 24-та седмица;

НВН = ≤ 800 000 IU/ml; ВВН = > 800 000 IU/ml

**БВО = бърз вирусологичен отговор (HCV РНК отрицателна) до 4-та седмица

НВН = ≤ 800 000 IU/mL; ВВН = > 800 000 IU/mL.

^(a) Засега не е ясно дали по-висока доза Coregus (напр. 1000/1200 mg на ден въз основа на телесното тегло) води до по-висока честота на ТВО отколкото 800 mg на ден, когато лечението се скъси до 16 седмици.

Не е известен крайният клиничен ефект от скъсяване на първоначалното лечение на 16 седмици вместо 24 седмици, като се има предвид необходимостта от повторно лечение на пациентите без повлияване и с рецидив.

Хроничен хепатит С – лекувани пациенти:

Препоръчаната доза на Coregus в комбинация със 180 микрограма пегинтерферон алфа-2а веднъж седмично при пациенти съответно < 75 kg и ≥ 75 kg е 1 000 mg дневно или 1 200 mg дневно, независимо от генотипа.

Пациенти, при които вирусът може да се открие на седмица 12, трябва да прекратят терапията. Препоръчваната обща продължителност на лечението е 48 седмици. Ако при пациенти, инфектирани с вирусния генотип 1, които не са се повлияли от предишна терапия с пегинтерферон и рибавирин, се предвижда лечение, препоръчваната обща продължителност на лечението е 72 седмици (вж. точка 5.1).

Едновременно инфектиране с HIV-HCV

Препоръчваната доза на Сорегус в комбинация със 180 микрограма веднъж седмично пегинтерферон алфа-2а е 800 mg дневно, в продължение на 48 седмици, независимо от генотипа. Безопасността и ефективността на комбинираната терапия с дози на рибавирин над 800 mg дневно е понастоящем изследвана. Продължителността на лечението под 48 седмици не са изследвани адекватно.

Предвидимост на отговора и липсата на отговор - нелекувани преди това пациенти

Доказано е, че ранният вирусологичен отговор на 12-та седмица, определен като намаление на вирусното натоварване с 2 log или неокриваеми нива на HCV РНК, има прогностична стойност за траен отговор (вж. Таблица 2).

Таблица 2 Прогностични стойности на вирусологичния отговор на 12-та седмица в препоръчваната схема за дозиране при комбинирана терапия с Сорегус и пегинтерферон

Генотип	Отрицателен			Положителен		
	Липса на отговор на 12-та седмица	Липса на траен отговор	Прогностични стойности	Отговор на 12-та седмица	Траен отговор	Прогностични стойности
Генотип 1 (N = 569)	102	97	95 % (97/102)	467	271	58 % (271/467)
Генотип 2 и 3 (N = 96)	3	3	100 % (3/3)	93	81	87 % (81/93)

Подобна отрицателна прогностична стойност е наблюдавана при пациенти, инфектирани едновременно с HIV-HCV, лекувани с монотерапия с пегинтерферон алфа-2а или в комбинация с рибавирин (100 % (130/130) или 98 % (83/85) съответно). Положителни прогностични стойности от 45 % (50/110) и 70 % (59/84) са наблюдавани при пациенти, инфектирани едновременно с HIV-HCV генотип 1 и генотип 2/3, получаващи комбинирана терапия.

Предвидимост на отговора и липса на отговор - лекувани пациенти

Доказано е, че при неповлияли се пациенти, лекувани повторно в продължение на 48 или 72 седмици, потискането на вируса на седмица 12 (неизмерима HCV РНК, определена като < 50 IU/ml) е показателно за траен вирусологичен отговор. Вероятността да не се достигне траен вирусологичен отговор при 48 или 72 седмици на лечение, ако не е постигнато потискане на вируса на седмица 12, е била съответно 96 % (363 от 380) и 96 % (324 от 339). Вероятността да се достигне траен вирусологичен отговор при 48 или 72 седмици на лечение, ако се постигне потискане на вируса на седмица 12, е била съответно 35 % (20 от 57) и 57 % (57 от 100).

Дозировка при комбинация с интерферон алфа-2а:

Прилагана доза

Препоръчваната доза Сорегус в комбинация с интерферон алфа-2а инжекционен разтвор зависи от телесната маса на пациента (вж. Таблица 3).

Продължителност на лечението

Пациентите трябва да се лекуват с комбинирана терапия с интерферон алфа-2а най-малко в продължение на 6 месеца. Пациенти с HCV инфекции генотип 1 трябва да се подложат на 48 седмици комбинирано лечение. При пациенти, инфектирани с други генотипи HCV, решението да се продължи терапията до 48 седмици трябва да се основава на други прогностични фактори (като високо изходно вирусно натоварване, мъжки пол, възраст > 40 години и данни за фиброза).

Таблица 3 Препоръки за дозиране на Coregus в комбинация с интерферон алфа-2а

Тегло на пациента (кг)	Дневна доза Coregus	Продължителност на лечение	Брой таблетки от 200 mg
< 75	1 000 mg	24 или 48 седмици	5 (2 сутрин, 3 вечер)
≥ 75	1 200 mg	24 или 48 седмици	6 (3 сутрин, 3 вечер)

Промяна на дозировката при нежелани реакции

Моля, направете справка в КХП на пегинтерферон алфа-2а или интерферон алфа-2а за допълнителна информация относно коригиране на дозировката и преустановяване на лечението с всеки от тези продукти.

При развитие на тежки нежелани реакции или лабораторни отклонения по време на лечение с Coregus и пегинтерферон алфа-2а или интерферон алфа-2а дозировката на всеки продукт се променя при нужда до отзвучаване на нежеланата реакция. По време на клиничните изпитвания са разработени указания за промяна на дозата (вж. **Указания за промяна на дозата при лечение на анемия, свързана с лечението**, Таблица 4).

Ако непоносимостта персистира след коригиране на дозата, може да се наложи преустановяване на Coregus или на Coregus и пегинтерферон алфа-2а или интерферон алфа-2а.

Таблица 4 Указания за промяна на дозата при лечение на анемия, свързана с терапията

Лабораторни стойности	Дозата на Coregus от 600 mg дневно* само се намалява при:	Coregus се преустановява при**:
Хемоглобин при пациенти без сърдечно заболяване	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Хемоглобин: пациенти с анамнеза за стабилно сърдечно заболяване	≥ 2 g/dl намаление на хемоглобина по време на някой от 4-седмичния период на лечение (трайно намаление на дозата)	< 12 g/dl въпреки намаляване на дозата за 4 седмици

*Пациенти, при които дозата на Coregus е понижена до 600 mg дневно, получават една таблетка от 200 mg сутрин и две таблетки от 200 mg или една таблетка от 400 mg вечер.

**Ако отклонението отзвучи, лечението с Coregus може да започне отново с 600 mg дневно, а по-нататък дозировката да се повиши до 800 mg дневно по усмотрение на лекуващия лекар. Връщане към по-високи дози, обаче, не се препоръчва.

Специални популации

Приложение при бъбречно увреждане: Препоръчаните схеми на дозиране на рибавирин (коригирани според телесно тегло от 75 kg) предизвикват значително повишаване на плазмените концентрации на рибавирин при пациенти с бъбречно увреждане. Няма достатъчно данни относно безопасността и ефикасността на рибавирин при пациенти със серумен креатинин > 2 mg/dl или креатининов клирънс < 50 ml/min, независимо дали са на хемодиализа или не, които да подкрепят препоръките за коригиране на дозата. Поради това, рибавирин трябва да се прилага при такива пациенти само когато това се счита за жизненоважно. Лечението трябва да се започне крайно внимателно (или да се продължи, ако бъбречното увреждане се развие по време на терапията), като през целия период на лечение трябва да се извършва интензивно проследяване на концентрациите на хемоглобина и коригирането му при нужда (вж. точка 4.4 и точка 5.2).

Приложение при чернодробно увреждане: Чернодробната функция не повлиява фармакокинетиката на рибавирин (вж. точка 5.2). Поради това, не се налага коригиране на дозата на Sorегus при пациенти с чернодробно увреждане. Употребата на пегинтерферон алфа-2а и интерферон алфа-2а е противопоказана при пациенти с декомпенсирана цироза и други форми на тежко чернодробно увреждане.

Приложение при пациенти в старческа възраст, над 65-годишна възраст: Не е установен значим ефект от възрастта върху фармакокинетиката на рибавирин. Както и при по-младите пациенти, обаче, преди прилагането на Sorегus трябва да се изследва бъбречната функция.

Приложение при пациенти под 18-годишна възраст: Лечението с Sorегus при деца и юноши (под 18-годишна възраст) не се препоръчва поради недостатъчни данни за безопасността и ефикасността в комбинация с пегинтерферон алфа-2а и интерферон алфа-2а. Има само ограничени данни за безопасност и ефикасност при деца и юноши (6-18-годишна възраст) при комбинация с пегинтерферон алфа-2а (вж. точка 5.1).

4.3 Противопоказания

Моля, направете справка в КХП на пегинтерферон алфа-2а или интерферон алфа-2а относно противопоказанията на всеки един от тези продукти.

- Свръхчувствителност към рибавирин или към някое от помощните вещества.
- Бременни жени (вж. точка 4.4). Лечението с Sorегus не трябва да се започва до получаване на отрицателен тест за бременност непосредствено преди началото на терапията.
- Жени, които кърмят (вж. точка 4.6).
- Анамнеза за тежко предшестващо сърдечно заболяване, включително нестабилно или неконтролирано сърдечно заболяване през предшестващите шест месеца.
- Тежко нарушение на чернодробната функция или декомпенсирана цироза на черния дроб.
- Хемоглобинопатии (напр. таласемия, сърповидноклетъчна анемия).
- Започване на лечение с пегинтерферон алфа-2а е противопоказано при пациенти с HIV-HCV и цироза, с резултат по Child-Pugh ≥ 6 (моля, направете справка в КХП на пегинтерферон алфа-2а за оценка по Child-Pugh).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Психични нарушения и нарушения от страна на централната нервна система (ЦНС): При някои пациенти са наблюдавани тежки ефекти от страна на ЦНС, особено депресия, суицидни

идеи и опити за самоубийство по време на комбинирано лечение с Coregus и пегинтерферон алфа-2а или интерферон алфа-2а, дори и след преустановяване на терапията, предимно в 6-месечния период на проследяване. Други ефекти от страна на ЦНС, включително агресивно поведение (понякога насочено срещу други хора), объркване и промяна на психичното състояние, са наблюдавани при приложение на алфа-интерферони. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно за признаци или симптоми на психични нарушения. При поява на такива симптоми лекуващият лекар трябва да има предвид потенциалната сериозност на тези нежелани реакции, като трябва да се обмисли необходимостта от подходящо лечение. Ако психичните симптоми персistirат или се влошат, или се установят суицидни идеи, се препоръчва преустановяване на лечението с Coregus и с пегинтерферон алфа-2а или интерферон алфа-2а и проследяване на пациента с намеса на психиатър, при необходимост.

Пациенти с наличие или анамнеза за тежки психични състояния: Ако се прецени, че е необходимо лечение с Coregus в комбинация с пегинтерферон алфа-2а или интерферон алфа-2а при пациенти с наличие или анамнеза за тежки психични състояния, то трябва да се започне само след осигуряване на подходяща индивидуална диагностика и лечение на психичното състояние.

Моля, направете справка в КХП на пегинтерферон алфа-2а или интерферон алфа-2а за допълнителна информация относно специалните предупреждения и предпазните мерки при употреба за всеки от тези продукти.

На всички пациенти с хроничен хепатит С в клиничните изпитвания е направена чернодробна биопсия преди включването, но в някои случаи (напр. пациенти с генотип 2 или 3) е възможно провеждане на лечение без хистологично потвърждение. Трябва да се прави справка със съвременните ръководства за лечение относно необходимостта от чернодробна биопсия преди началото на лечението.

При пациенти с нормални стойности на ALT се наблюдава прогресия на фиброзата в по-бавна степен, отколкото при пациенти със завишени стойности на ALT. Това трябва да се има предвид заедно с други фактори, като генотипа на HCV, възраст, екстрахепатални прояви, риск от трансмисия и т.н., които повлияват решението дали да се приложи или да не се приложи лечение.

Тератогенен риск: вж. 4.6. **Бременност и кърмене.**

Преди началото на лечението с рибавирин лекуващият лекар трябва изчерпателно да информира пациентката за тератогенния риск на рибавирин, за необходимостта от ефективна и постоянна контрацепция, за възможността от неуспех на контрацептивните методи и възможните последици от бременността, ако тя започне по време на лечение с рибавирин. За лабораторно мониториране на бременността, моля направете справка в „Лабораторни проби“.

Карциногенност: Рибавирин е мутагенен в някои генотоксични тестове *in vivo* и *in vitro*. Не може да се изключи наличие на потенциален карциногенен ефект на рибавирин (вж. точка 5.3).

Хемолiza и сърдечносъдова система: Намаление на нивата на хемоглобина до < 10 g/dl е наблюдавано при до 15% от пациентите, лекувани в продължение на 48 седмици с Coregus 1 000/1 200 mg в комбинация с пегинтерферон алфа-2а и до 19 % при пациенти с комбинация с интерферон алфа-2а. Когато Coregus 800 mg е бил комбиниран с пегинтерферон алфа-2а в продължение на 24 седмици, 3 % от пациентите са получили понижение на нивата на хемоглобина до < 10 g/dl. Рискът от развитие на анемия е по-висок при жените. Въпреки че рибавирин няма директен сърдечносъдов ефект, анемията, свързана с лечение с Coregus, може да доведе до влошаване на сърдечната функция или обостряне на симптомите на исхемична болест на сърцето или и двете. Поради това, Coregus трябва да се прилага предпазливо при пациенти с предшестващо сърдечно заболяване. Преди началото на лечението трябва да се

изследва сърдечния статус и да се проследява клинично по време на терапията; при влошаване, лечението трябва да се спре (вж. точка 4.2). Пациентите с анамнеза за застойна сърдечна недостатъчност, инфаркт на миокарда и/или предишни или настоящи ритъмни нарушения трябва стриктно да бъдат наблюдавани. Препоръчва се при тези пациенти с предшестващи сърдечни нарушения да се прави електрокардиограма преди и по време на лечението. Сърдечните аритмии (предимно суправентрикуларни) обикновено отговарят на стандартното лечение, но може да се наложи и преустановяване на терапията.

Употребата на комбинирана терапия с Copegus и пегинтерферон алфа-2а при пациенти с хроничен хепатит С, които не са се повлияли от предшестващо лечение, не е достатъчно проучена при пациенти, които са прекъснали предишното лечение поради хематологични нежелани събития. Лекарите, които обмислят лечение при такива пациенти, трябва внимателно да преценят рисковете в сравнение с ползата от повторно лечение.

Остра свръхчувствителност: Ако се развие остра реакция на свръхчувствителност (напр. уртикария, ангиоедем, бронхоспазъм, анафилаксия), приложението на Copegus трябва да се преустанови незабавно и да се започне подходящо лечение. Преходните обриви не налагат прекъсване на лечението.

Чернодробна функция: При пациенти, които покажат данни за чернодробна декомпенсация по време на лечение, приложението на Copegus в комбинация с пегинтерферон алфа-2а или интерферон алфа-2а трябва да се преустанови. Когато повишението на нивата на ALT е прогресивно и клинично значимо, независимо от намаление на дозата, или ако то се придружава от повишен директен билирубин, лечението трябва да се преустанови.

Бъбречно увреждане: Фармакокинетиката на рибавирин се променя при пациенти с бъбречна дисфункция поради намаляване на креатининовия клирънс при тези пациенти (вж. точка 5.2). Поради това се препоръчва при всички пациенти да се оцени бъбречната функция преди започване на лечението с Copegus, за предпочитане чрез изчисление на креатининовия клирънс на пациента. Значителни повишения на плазмените концентрации на рибавирин са наблюдавани при схема на лечение с препоръчаните дози при пациенти със серумен креатинин > 2 mg/dl или с креатининов клирънс < 50 ml/min. Няма достатъчно данни относно безопасността и ефикасността на Copegus при такива пациенти, които да поддържат препоръки за коригиране на дозата. Лечението с Copegus не трябва да се започва (или продължава, ако бъбречното увреждане възникне по време на лечението) при такива пациенти, независимо дали са на хемодиализа или не освен ако това не се счете за жизненоважно. Необходима е изключителна предпазливост. По време на лечението трябва да се извършва интензивно проследяване на концентрациите на хемоглобина и коригирането му при нужда (вж. точка 4.2 и точка 5.2).

Очни промени: Copegus се използва в комбинирана терапия с алфа интерферони. В редки случаи при комбинирана терапия с алфа интерферони се съобщава за ретинопатия, включително кръвоизливи в ретината, памукообразни дегенеративни петна, оток на папилата, невропатия на зрителния нерв и артериална или венозна обструкция на ретината, които може да доведат до загуба на зрението. Всички пациенти трябва да се подложат на офталмологичен преглед в началото на лечението. Всеки пациент, който се оплаква от намаление или загуба на зрението, трябва да се подложи на незабавен и пълен офталмологичен преглед. При пациенти със съществуващи офталмологични нарушения (напр. диабетна или хипертонична ретинопатия) трябва да се провеждат периодични офталмологични прегледи по време на комбинирана терапия с алфа интерферони. Комбинираната терапия с алфа интерферони трябва да се преустанови при пациенти, при които се развият нови или се влошат офталмологични нарушения.

Едновременно инфектиране с HIV/HCV: Моля, направете справка в съответните Кратки характеристики на продукта на антиретровирусните лекарствени продукти, които ще се

приемат едновременно с лечението за HCV, за информация и лечение на проявите на токсичност, специфични за всеки продукт, както и за възможността за припокриване с токсичността на пегинтерферон алфа-2а със или без рибавирин. По време на клинично изпитване NR15961 при пациенти, лекувани едновременно със ставудин и интерферон със или без рибавирин, честотата на панкреатит и/или лактацидоза е била 3 % (12/398).

Пациенти с хроничен хепатит С, инфектирани едновременно с HIV и получаващи високо активна антиретровирусна терапия (ВААРТ), може да бъдат подложени на повишен риск от сериозни нежелани реакции (напр. лактацидоза, периферна невропатия, панкреатит).

Едновременно инфектирани пациенти с напреднал стадий на цироза, получаващи ВААРТ, може също да бъдат изложени на повишен риск от чернодробна декомпенсация и евентуално смърт, ако се лекуват с Coregus в комбинация с интерферони. Изходни показатели при едновременно инфектираните пациенти с цироза, които може да бъдат свързани с чернодробна декомпенсация, включват: повишен серумен билирубин, намален хемоглобин, повишена алкална фосфатаза или намален брой тромбоцити и лечение с диданозин (ddI). Поради това трябва да се внимава при добавяне на лечение с пегинтерферон алфа-2а и Coregus към ВААРТ (вж. точка 4.5).

Едновременната употреба на рибавирин и зидовудин не се препоръчва поради повишен риск от анемия (вж. точка 4.5).

Едновременно инфектираните пациенти трябва внимателно да се наблюдават, като по време на лечението се прави оценка на техния резултат по Child-Pugh скор, и лечението трябва незабавно да се преустанови, ако резултатът по Child-Pugh скор достигне 7 или по-висока степен.

Едновременното приложение на Coregus и диданозин не се препоръчва поради риск от митохондриална токсичност (вж. точка 4.5). Освен това, едновременното приложение на Coregus и ставудин трябва да се избягва, за да се ограничи рискът от наслагваща се митохондриална токсичност.

Лабораторни проби: Стандартните хематологични проби и кръвна биохимия (пълна кръвна картина, диференциално броене, брой на тромбоцитите, електролити, серумен креатинин, функционални чернодробни проби, пикочна киселина) трябва да се извършват при всички пациенти преди началото на лечението. Приемливи изходни стойности, които може да се считат за указания преди началото на лечението с Coregus в комбинация с пегинтерферон алфа-2а или интерферон алфа-2а:

Хемоглобин	≥ 12 g/dl (жени); ≥ 13 g/dl (мъже)
Тромбоцити	≥ 90 000/ mm ³
Брой на неутрофили	≥ 1 500/ mm ³

При пациенти, инфектирани едновременно с HIV-HCV, има ограничени данни относно ефикасността и безопасността (N = 51) при лица с брой на CD4 под 200 клетки/ μ L. Поради това е необходимо внимание при лечение на пациенти с нисък брой CD4.

Лабораторни изследвания трябва да се извършват на 2-ра седмица и 4-та седмица от лечението и периодично след това според клиничната необходимост.

При жени с детороден потенциал: По време на лечението и в продължение на 4 месеца след завършването му трябва да се извършват рутинни ежемесечни тестове за бременност на болните жени. По време на лечението и в продължение на 7 месеца след завършването му

трябва да се извършват рутинни ежемесечни тестове за бременност на партньорките на болните мъже.

При лечение с Coregus пикочната киселина може да се увеличи поради хемолиза и затова предразположените пациенти трябва внимателно да бъдат проследявани за развитие на подагра.

Нарушения на зъбите и периодонта: При пациенти, получаващи Coregus и комбинирана терапия с пегинтерферон алфа-2а, се съобщава за нарушения на зъбите и периодонта, които могат да доведат до загуба на зъбите. Освен това, сухотата в устата може да има разрушителен ефект върху зъбите и устната лигавица при продължително лечение с комбинацията Coregus и пегинтерферон алфа-2а. Пациентите трябва да мият зъбите си щателно два пъти дневно и да се подлагат редовно на стоматологични прегледи. Освен това, при някои пациенти може да се наблюдава също и повръщане. При възникване на такава реакция, те трябва да бъдат съветвани да изплакват обилно устата си след това.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания на взаимодействията са извършвани с рибавирин в комбинация с пегинтерферон алфа-2а, интерферон алфа-2b и антиациди. Концентрациите на рибавирин са подобни, когато той се прилага самостоятелно или едновременно с интерферон алфа-2b или пегинтерферон алфа-2а.

Потенциалът за взаимодействия може да персистира до 2 месеца (5 полуживота на рибавирин) след преустановяване на лечението с Coregus поради продължителния му полуживот.

Резултатите от проучванията *in vitro* с използване както на човешки, така и на чернодробни микрозомални препарати от плъх не показват метаболизъм на рибавирин, медиран от цитохром P450 ензими. Рибавирин не инхибира цитохром P450 ензимите. Няма данни от токсикологичните изследвания, че рибавирин индуцира чернодробни ензими. Поради това възможността за взаимодействия на базата на цитохром P450 ензимите е минимална.

Антиациди: Бионаличността на рибавирин 600 mg се намалява при едновременно приложение с антиациди, съдържащи магнезий, алуминий и метикон; AUC_{0-24} се намалява с 14 %. Възможно е намалената бионаличност при това проучване да се дължи на забавено преминаване на рибавирин или на променено рН. Това взаимодействие не се счита за клинически значимо.

Нуклеозидни аналози: Доказано е *in vitro*, че рибавирин инхибира фосфорилирането на зидовудин и ставудин. Клиничното значение на тези находки е неизвестно. Тези находки *in vitro*, обаче, показват възможността едновременното приложение на Coregus със зидовудин или ставудин да доведе до повишаване на HIV вирусемията в плазмата. Поради това се препоръчва внимателно да се проследяват плазмените нива на HIV РНК при пациенти, лекувани едновременно с Coregus и някой от тези два продукта. Ако нивата на HIV РНК се увеличат, трябва да се преразгледа едновременното приложение на Coregus с инхибитори на обратната транскриптаза.

Диданозин (ddI): Едновременното приложение на рибавирин и диданозин не се препоръчва. Експозицията на диданозин или на активния му метаболит (дидезоксиаденозин 5'-трифосфат) се увеличава *in vitro*, когато диданозин се прилага едновременно с рибавирин. Има съобщения за летална чернодробна недостатъчност, както и за периферна невропатия, панкреатит и симптоматична хиперлактатемия/ лактацидоза при приложение на рибавирин.

Пациенти, инфектирани едновременно с HIV-HCV

Не са наблюдавани видими лекарствени взаимодействия при 47 пациенти, инфектирани едновременно с HIV-HCV, които са завършили 12-седмично фармакокинетично субпроучване с цел изследване на ефекта на рибавирин върху вътреклетъчното фосфорилиране на някои нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (ламивудин и зидовудин или ставудин). Поради голямата вариабилност, обаче, доверителните интервали са били доста широки. Плазмената експозиция на рибавирин изглежда не се повлиява от едновременно приложение на нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (НИОТ).

Съобщава се за екзацербация на анемия, дължаща се на рибавирин, когато зидовудин е част от схемата на лечение на HIV, въпреки че точният механизъм все още не е изяснен.

Едновременното прилагане на рибавирин и зидовудин не се препоръчва поради повишен риск от анемия (вж. точка 4.4). Ако това вече е факт, трябва да се обмисли замяна на зидовудин в комбинираната АРТ схема. Това е особено важно при пациенти с анамнеза за анемия, предизвикана от зидовудин.

4.6 Бременност и кърмене

Предклинични данни: Доказан е значителен тератогенен и/или ембриоциден потенциал на рибавирин при всички животински видове, при които са били провеждани адекватни проучвания, в дози доста под препоръчаните за човека. Наблюдавани са малформации на черепа, небцето, очите, челюстите, крайниците, скелета и стомашно-чревния тракт. Честотата и тежестта на тератогенните ефекти се увеличава с нарастването на дозата на рибавирин. Преживяемостта на фетусите и потомството е намалена.

Пациентки: Сорегус не трябва да се прилага при бременни жени (вж. точка 4.3. и точка 4.4.). Трябва да се вземат изключителни мерки, за да се избегне бременност при пациентки. Лечението с Сорегус не трябва да се започва преди получаване на отрицателни резултати от тест за бременност непосредствено преди началото на лечението. Всеки метод за контрол на бременността може да бъде неуспешен. Поради това е от критична важност жените с детероден потенциал и техните партньори да прилагат едновременно две форми на ефективна контрацепция по време на лечението и в продължение на 4 месеца след завършването му; през това време трябва да се извършват рутинни ежемесечни тестове за бременност. При възникване на бременност по време на лечението и в продължение на 4 месеца след завършването му пациентката трябва да бъде уведомена относно значителния тератогенен риск, който има рибавирин за фетуса.

Пациенти и техните партньорки: Трябва да се вземат изключителни мерки, за да се избегне бременност при партньорките на пациентите, лекувани с Сорегус. Рибавирин се натрупва интрацелуларно и се елиминира от организма много бавно. При експерименталните проучвания при животни рибавирин е предизвикал промени в сперматозоидите в дози по-ниски от клинично прилаганите. Не е известно дали рибавирин, който се съдържа в спермата, ще окаже известния си тератогенен ефект при оплождане на яйцеклетките. Поради това пациентите и техните партньорки с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани да прилагат едновременно две форми на ефективна контрацепция по време на лечението с Сорегус и в продължение на 7 месеца след завършването му. Преди началото на лечението трябва да се направи тест за бременност. Мъжете, чиито партньорки са бременни, трябва да бъдат инструктирани да използват презервативи, за да се сведе до минимум пренасянето на рибавирин към партньорката.

Кърмене: Не е известно дали рибавирин се излъчва в човешката кърма. Поради възможността от нежелани реакции при кърмачетата, кърменето трябва да се прекъсне преди началото на лечението.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Soregus не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Пегинтерферон алфа-2а или интерферон алфа-2а, обаче, приложени в комбинация с Soregus може да имат ефект. Моля, направете справка в КХП на пегинтерферон алфа-2а или интерферон алфа-2а за допълнителна информация.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Моля, направете справка в КХП на пегинтерферон алфа-2а или интерферон алфа-2а за допълнителна информация относно нежелани реакции, свързани с всеки от тези продукти.

Нежеланите събития, които се съобщават при пациенти, получаващи Soregus в комбинация с интерферон алфа-2а, са по същество същите като тези, съобщавани при приложение на Soregus в комбинация на пегинтерферон алфа-2а.

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Хроничен хепатит С

Най-често съобщаваните нежелани събития с Soregus в комбинация с пегинтерферон алфа-2а 180 микрограма са били предимно леки до умерени по тежест. Повечето от тях са били контролирани без необходимост от преустановяване на лечението.

Хроничен хепатит С при пациенти, които не са се повлияли от предшестващо лечение

Като цяло, профилът на безопасност на Soregus в комбинация с пегинтерферон алфа-2а при пациенти, които не са се повлияли от предшестващо лечение, е подобен на този на нелекуваните дотогава пациенти. В едно клинично изпитване при пациенти, които не са се повлияли от предшестващо лечение с пегилиран интерферон алфа-2b/рибавирин, с експозиция на пациентите или на 48, или на 72 седмици на лечение, честотата на оттегляне поради нежелани събития или лабораторни отклонения от лечение с пегинтерферон алфа-2а и лечение с Soregus е било съответно 6 % и 7 % в рамената, лекувани 48 седмици, и 12 % и 13 %, съответно, в рамената, лекувани 72 седмици. Подобни са били резултатите и при пациенти с цироза или преход към цироза, като честотата на оттегляне от лечението с пегинтерферон алфа-2а и лечението с Soregus е била по-висока в рамената, лекувани 72 седмици (13 % и 15 %) в сравнение с рамената, лекувани 48 седмици (6 % и 6 %). Пациентите, които са се оттеглили от предшестващата терапия с пегилиран интерферон алфа-2b/рибавирин поради хематологични токсични ефекти, не са били включени в това проучване.

В друго клинично проучване неповлияващите се пациенти с напреднала фиброза или цироза (скор по Ishak от 3 до 6) и нисък изходен брой тромбоцити до $50\,000/\text{mm}^3$ са били лекувани 48 седмици. Хематологичните лабораторни отклонения, наблюдавани през първите 20 седмици от проучването, включват анемия (26 % от пациентите са получили ниво на хемоглобина $< 10\text{ g/dl}$), неутропения (30 % са имали абсолютен брой неутрофили $< 750/\text{mm}^3$) и тромбоцитопения (13 % са имали брой на тромбоцитите $< 50\,000/\text{mm}^3$) (вж. точка 4.4).

Едновременно инфектиране с хроничен хепатит С и с човешкия имунодефицитен вирус

При пациенти, инфектирани едновременно с HIV-HCV, профилът на клинични нежелани събития, съобщавани при лечение с пегинтерферон алфа-2а, самостоятелно или в комбинация с рибавирин, е бил подобен на този, наблюдаван при пациенти, инфектирани само с HCV. При $\geq 1\%$ до $\leq 2\%$ от пациентите с HIV-HCV, получаващи Soregus и комбинирана терапия с пегинтерферон алфа-2а, се съобщават и други нежелани ефекти:

хиперлактацидемия/лактацидоза, грип, пневмония, емоционална лабилност, апатия, шум в ушите, фаринголарингеална болка, хейлит, придобита липодистрофия и хроматурия. Лечението с пегинтерферон алфа-2а е било свързано с намаление на абсолютния брой на CD4+ клетките в рамките на първите 4 седмици без промяна на процента на CD4+ клетките. Намалението на броя на CD4+ клетките е било обратимо при намаление на дозата или прекратяване на лечението. Приложението на пегинтерферон алфа-2а няма видимо отрицателно влияние върху контрола на HIV вирусемията по време на терапията или при проследяването. Има ограничени данни за безопасност (N = 51) при едновременно инфектирани пациенти с брой на CD4+ клетките < 200/μl (вж. КХП на пегинтерферон алфа-2а).

Таблица 5 показва нежеланите ефекти, съобщени при пациентите, получавали лечение с Coregus и пегинтерферон алфа-2а или интерферон алфа-2а.

Таблица 5 Нежелани ефекти, съобщавани при комбинация на Coregus с пегинтерферон алфа-2а при пациенти с HCV					
Система на организма	Много чести ≥ 1/10	Чести ≥ 1/100 до < 1/10	Нечести ≥ 1/1 000 до < 1/100	Редки ≥ 1/10 000 до < 1/1000	Много редки < 1/10 000
Инфекции и инфестации		Инфекция на горните дихателни пътища, бронхит, орална кандидоза, херпес симплекс	Инфекция на долните дихателни пътища, инфекция на пикочните пътища, кожна инфекция	Ендокардит, отит на външното ухо	
Неоплазми - доброкачествени и злокачествени			Злокачествена чернодробна неоплазма		
Нарушения на кръвта и лимфната система	Анемия	Тромбоцитопения, лимфаденопатия		Панцитопения	Апластична анемия
Нарушения на имунната система			Саркоидоза, тиродит	Анафилаксия, системен лупус еритематодес, ревматоиден артрит	Идиопатична или тромботична анемия, тромбоза, пурпура
Нарушения на ендокринната система		Хипотиреоидизъм, хипертиреоидизъм	Диабет		
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия		Дехидратация		

Система на организма	Много чести ≥ 1/10	Чести ≥ 1/100 до < 1/10	Нечести ≥ 1/1 000 до < 1/100	Редки ≥ 1/10 000 до < 1/1000	Много редки < 1/10 000
Психични нарушения	Депресия, безсъние	Промени на настроението, емоционални нарушения, тревожност, агресивност, нервност, понижено либидо	Суицидни идеи, халюцинации, гняв	Самоубийство, психотични нарушения	
Нарушения на нервната система	Главоболие, замайване, влошена концентрация	Влошаване на паметта, синкоп, слабост, мигрена, хипоестезия, хиперестезия, парестезия, тремор, нарушения на вкуса, кошмари, сънливост	Загуба на слуха, периферна невропатия	Кома, гърчове, лицева парализа	
Нарушения на очите		Размазано зрение, болка в очите, възпаление на очите, ксерофталмия	Кървоизлив в ретината	Невропатия на зрителния нерв, оток на папилата, съдово нарушение на ретината, ретинопатия, язва на роговицата	Загуба на зрението
Нарушения на ухото и лабиринта		Вертиго, болка в ушите			
Сърдечни нарушения		Тахикардия, сърцебиене, периферен оток		Миокарден инфаркт, застойна сърдечна недостатъчност, ангина пекторис, надкамерна тахикардия, аритмия, предсърдно трептене, перикардит	
Съдови нарушения		Зачервяване на кожата	Хипертония	Мозъчен кръвоизлив	

Система на организма	Много чести ≥ 1/10	Чести ≥ 1/100 до < 1/10	Нечести ≥ 1/1 000 до < 1/100	Редки ≥ 1/10 000 до < 1/1000	Много редки < 1/10 000
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Диспнея, кашлица	Диспнея при усилие, епистаксис, назофарингит, конгестия на синусите, назална конгестия, ринит, болки в гърлото	Хрипове	Интерстициален пневмонит с летален изход, белодробен емболизъм	
Стомашно-чревни нарушения	Диария, гадене, коремна болка	Повръщане, диспепсия, дисфагия, разязвявания в устата, кървене от венците, глосит, стоматит, метеоризъм, запек, сухота в устата	Кървене от стомашно-чревния тракт, хейлит, гингивит	Пептична язва, панкреатит	
Хепато-билиарни нарушения			Чернодробна дисфункция	Чернодробна недостатъчност, холангит, мастна чернодробна дегенерация	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алоpecia, дерматит, сърбежи, суха кожа	Обрив, засилено изпотяване, псориазис, уртикария, екзема, кожно нарушение, реакция на фоточувствителност, нощно изпотяване			Токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, ангиоедем, еритема мултиформе
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан и костни нарушения	Миалгия, артралгия	Болка в гърба, артрит, мускулна слабост, болка в костите, болка в шията, мускулно-скелетна болка, мускулни спазми		Миозит	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		Импотентност			

Система на организма	Много чести ≥ 1/10	Чести ≥ 1/100 до < 1/10	Нечести ≥ 1/1 000 до < 1/100	Редки ≥ 1/10 000 до < 1/1000	Много редки < 1/10 000
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Пирексия, ригор, болка, астения, умора, реакция на мястото на инжектиране, раздразнителност	Болка в гърдите, грипоподобно заболяване, неразположение, летаргия, горещи вълни, жажда			
Изследвания		Понижение на теглото			
Наранявания и отравяния				Предозиране на веществото	

Постмаркетингови нежелани събития

Нарушения на очите:

Сериозно отлепване на ретината: с неизвестна честота.

Съобщава се за сериозно отлепване на ретината при приложение на рибавирин в комбинация с интерферони, включително Pegasys.

Лабораторни стойности: По време на клиничните изпитвания на Coregus в комбинация с пегинтерферон алфа-2а или интерферон алфа-2а повечето от случаите на отклонения на лабораторните стойности са преодолявани с изменение на дозата (вж. точка 4.2). При комбинираното лечение с пегинтерферон алфа-2а и Coregus до 2 % от пациентите са получили повишаване на нивата на ALT, което е наложило промяна на дозата или преустановяване на лечението.

Хемолизата е доза-ограничаващата токсичност при лечение с рибавирин. Намаление на нивата на хемоглобина до < 10 g/dl е наблюдавано при до 15 % от пациентите, лекувани в продължение на 48 седмици с Coregus 1 000/1 200 mg в комбинация с пегинтерферон алфа-2а и до 19 % при пациенти, лекувани с Coregus в комбинация с интерферон алфа-2а. Когато Coregus 800 mg е бил комбиниран с пегинтерферон алфа-2а в продължение на 24 седмици, 3 % от пациентите са имали намаление на нивата на хемоглобина до < 10 g/dl. В повечето случаи намалението на хемоглобина се появява рано по време на лечението и се стабилизира едновременно с компенсаторното увеличаване на ретикулоцитите.

Повечето случаи на анемия, левкопения и тромбоцитопения са били леки (степен 1 по критериите на СЗО). Лабораторни промени степен 2 по СЗО се съобщават за хемоглобина (4 % от пациентите), левкоцитите (24 % от пациентите) и тромбоцитите (2 % от пациентите). Умерена (абсолютен брой неутрофили (АБН) 0,749-0,5x10⁹/l) и тежка (АБН < 0,5x10⁹/l) неутропения е наблюдавана при 24 % (216/887) и 5 % (41/887) от пациентите, получавали Coregus 1 000/1200 mg в комбинация с пегинтерферон алфа-2а в продължение на 48 седмици.

При някои пациенти, лекувани с Coregus в комбинация с пегинтерферон алфа-2а или интерферон алфа-2а, е наблюдавано повишение на стойностите на пикочната киселина и индиректния билирубин, свързано с хемолизата, като стойностите са се върнали към изходните си нива до 4 седмици след края на лечението. В редки случаи (2/755) това е било свързано с клинични прояви (остра подагра).