

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Copy from GRASS

PI2009-68196

Copegus 200 mg comprimidos recubiertos con película.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 200 miligramos de ribavirina.

Excipientes:

Cada comprimido recubierto con película contiene 40 mg de almidón de maíz pregelatinizado, 15 mg de almidón de maíz y 17 mg de almidón de patata (en forma de glicolato sódico).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido recubierto con película, liso, ovalado y de color rosa claro (marcado con RIB 200 en una cara y ROCHE en la cara opuesta).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Copegus está indicado para el tratamiento de la hepatitis C crónica y sólo debe ser utilizado como parte de un régimen de combinación con peginterferón alfa-2a o con interferón alfa-2a. Copegus no se debe utilizar en monoterapia.

La combinación de Copegus con peginterferón alfa-2a o con interferón alfa-2a está indicada en pacientes adultos que sean positivos para el ARN del VHC sérico, incluidos los pacientes con cirrosis compensada (ver sección 4.4). La combinación con peginterferón alfa-2a está también indicada en pacientes coinfectados por VIH clínicamente estables, incluyendo pacientes con cirrosis compensada (ver sección 4.3). Los regímenes de combinación están indicados en pacientes no tratados previamente así como en pacientes que han respondido a un tratamiento previo con interferón alfa y posteriormente recidivaron tras la finalización del mismo.

Se debe consultar la ficha técnica de peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a para obtener información específica sobre la prescripción de cualquiera de estos productos.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado, y controlado, por un médico especializado en el tratamiento de la hepatitis C crónica.

Método de Administración

Los comprimidos recubiertos con película de Copegus se administran por vía oral, en dos tomas (mañana y noche) y coincidiendo con la ingesta de alimentos. Debido al potencial teratogénico de la ribavirina, los comprimidos no se deben romper ni triturar.

Posología

Copegus se utiliza en combinación con peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a. La dosis exacta y la duración del tratamiento dependen del tipo de interferón utilizado.

Se debe consultar la ficha técnica de peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a para obtener información adicional sobre la posología y duración del tratamiento cuando se administre Copegus en combinación con cualquiera de estos productos.

Posología en combinación con peginterferón alfa-2a:

Dosis a administrar

La dosis recomendada de Copegus en combinación con peginterferón alfa-2a solución inyectable depende del genotipo viral y del peso corporal del paciente (ver Tabla 1).

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento combinado con peginterferón alfa-2a depende del genotipo viral. Los pacientes infectados por el genotipo 1 del VHC, con ARN-VHC detectable en la semana 4 deben recibir 48 semanas de tratamiento con independencia de la carga viral pretratamiento.

El tratamiento durante 24 semanas se puede considerar en pacientes infectados por

- genotipo 1 con baja carga viral basal (LVL) (≤ 800.000 UI/mL) o
- genotipo 4

que sean ARN-VHC negativos en la semana 4 y que permanezcan ARN-VHC negativo en la semana 24 de tratamiento. No obstante, la duración total de 24 semanas de tratamiento puede asociarse con un riesgo de recaída mayor que el tratamiento de 48 semanas (ver sección 5.1). Para decidir la duración del tratamiento en estos pacientes, se debe tener en cuenta la tolerabilidad al tratamiento combinado y factores pronósticos adicionales, tales como el grado de fibrosis. En pacientes con genotipo 1 y alta carga viral basal (HVL) (>800.000 UI/ml) que sean negativos en la semana 4 de tratamiento y que permanezcan ARN-VHC negativos en la semana 24, se debe considerar incluso con mayor precaución el acortar la duración del tratamiento, ya que los escasos datos disponibles sugieren que esto puede afectar de forma negativa la respuesta viral sostenida.

Los pacientes infectados por los genotipos 2/3 del VHC, independientemente de la carga viral antes del tratamiento, deben recibir 24 semanas de tratamiento (ver Tabla 1).

Los datos disponibles para pacientes infectados por los genotipos 5 ó 6 son limitados, por consiguiente se recomienda el tratamiento con 1000/1200 mg de ribavirina durante 48 semanas.

Tabla 1 Recomendaciones posológicas para Copegus en combinación con peginterferón alfa-2a para pacientes con VHC			
Genotipo	Dosis diaria de Copegus	Duración del tratamiento	Número de comprimidos de 200/400 mg
Genotipo 1 LVL con RVR*	< 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	24 semanas o 48 semanas	5 x 200 mg (2 por la mañana, 3 por la noche) 6 x 200 mg (3 por la mañana, 3 por la noche)
Genotipo 1 HVL con RVR*	<75 kg = 1000 mg ≥75 kg = 1200 mg	48 semanas	5 x 200 mg (2 por la mañana, 3 por la noche) 6 x 200 mg (3 por la mañana, 3 por la noche)
Genotipo 4 con RVR*	<75 kg = 1000 mg ≥75 kg = 1200 mg	24 semanas o 48 semanas	5 x 200 mg (2 por la mañana, 3 por la noche) 6 x 200 mg (3 por la mañana, 3 por la noche)
Genotipo 1 ó 4 sin RVR*	<75 kg = 1000 mg ≥75 kg = 1200 mg	48 semanas	5 x 200 mg (2 por la mañana, 3 por la noche) 6 x 200 mg (3 por la mañana, 3 por la noche)
Genotipo 2/3	800 mg	24 semanas	4 x 200 mg (2 por la mañana, 2 por la noche) ó 2 x 400 mg (1 por la mañana, 1 por la noche)

*RVR = respuesta viral rápida (ARN-VHC indetectable) en la semana 4 y ARN-VHC indetectable en la semana 24;

LVL= ≤ 800.000 UI/mL, HVL = > 800.000 UI/mL

Coinfección VIH-VHC

La dosis recomendada de Copegus en combinación con 180 microgramos de peginterferón alfa-2a una vez a la semana, es 800 miligramos diarios durante 48 semanas, independientemente del genotipo. No se ha estudiado la seguridad y la eficacia del tratamiento combinado con dosis de ribavirina superiores a 800 miligramos diarios o una duración de tratamiento inferior a 48 semanas.

Predicción de respuesta y de ausencia de la misma

La respuesta virológica temprana en la semana 12, definida por una disminución de la carga viral de 2 log o niveles indetectables de ARN del VHC ha mostrado ser predictiva para una respuesta sostenida (ver Tabla 2).

Tabla 2 Valor Predictivo de la Respuesta Viroológica en la semana 12 al Régimen Posológico Recomendado en Tratamiento Combinado de Copegus con peginterferón						
Genotipo	Negativo			Positivo		
	No respuesta en la semana 12	Ausencia de Respuesta sostenida	Valor predictivo	Respuesta en la semana 12	Respuesta sostenida	Valor predictivo
Genotipo 1 (N= 569)	102	97	95% (97/102)	467	271	58% (271/467)
Genotipo 2 y 3 (N=96)	3	3	100% (3/3)	93	81	87% (81/93)

Se ha observado un valor predictivo negativo similar en pacientes coinfectados por VIH-VHC tras haber sido tratados con peginterferón alfa-2a en monoterapia o en combinación con ribavirina (100% (130/130) o 98% (83/85), respectivamente). Se observaron valores predictivos positivos del 45% (50/110) y 70% (59/84) en pacientes coinfectados por VIH-VHC con genotipo 1 y genotipos 2/3, que recibieron tratamiento combinado.

Posología en combinación con interferón alfa-2a:

Dosis a administrar

La dosis recomendada de Copegus en combinación con interferón alfa-2a solución inyectable depende del peso corporal del paciente (ver Tabla 3).

Duración del tratamiento:

Los pacientes deben ser tratados con el tratamiento combinado con interferón alfa-2a durante, al menos, seis meses.

Los pacientes infectados por el genotipo 1 del VHC deben recibir el tratamiento de combinación durante 48 semanas. En los pacientes infectados por otros genotipos del VHC, la decisión de ampliar el tratamiento a 48 semanas debe estar basada en otros factores pronóstico (tales como carga viral basal elevada, sexo masculino, edad > 40 años y evidencia de fibrosis en puente).

Tabla 3 Recomendaciones posológicas para Copegus en combinación con Interferón alfa-2a			
Peso del paciente (kg)	Dosis diaria de Copegus	Duración del tratamiento	Número de comprimidos de 200 mg
<75	1000 mg	24 ó 48 semanas	5 (2 por la mañana, 3 por la noche)
≥75	1200 mg	24 ó 48 semanas	6 (3 por la mañana, 3 por la noche)

Ajuste de dosis ante reacciones adversas

Se debe consultar la ficha técnica de peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a para obtener información adicional sobre el ajuste de dosis e interrupción del tratamiento con cualquiera de estos productos.

Si se produjeran reacciones adversas graves o alteraciones en los valores de laboratorio durante el tratamiento con Copegus y peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a, se deben modificar las dosis de cada producto, hasta que cedan las reacciones adversas. Se han desarrollado normas para la modificación de la dosis en los ensayos clínicos (ver Tabla 4: **Normas de modificación de la dosis para el manejo de la anemia debida al tratamiento**).

Si la intolerancia persiste tras el ajuste de la dosis, puede ser necesario interrumpir el tratamiento con Copegus o ambos: Copegus y peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a.

Tabla 4 Normas de modificación de la dosis para el manejo de la anemia debida al tratamiento	
---	--

Valores de laboratorio	Reducir solamente la dosis de Copegus a 600 mg/día* si:	Interrumpir el tratamiento con Copegus si: **
Hemoglobina en pacientes sin historia de cardiopatía	<10 g/dl	<8,5 g/dl
Hemoglobina en pacientes con historia de cardiopatía estable	disminución de la hemoglobina ≥ 2 g/dl durante cualquier periodo de 4 semanas en el tratamiento (reducción permanente de la dosis)	<12 g/dl tras 4 semanas de reducción de la dosis

* Los pacientes cuya dosis de Copegus se reduzca a 600 mg diarios recibirán un comprimido de 200 mg por la mañana y dos comprimidos de 200 mg por la noche o un comprimido de 400 mg por la noche.

** Si la alteración revierte, Copegus puede reiniciarse a una dosis de 600 mg diarios, e incrementarse posteriormente a 800 mg diarios según el criterio del médico responsable. Sin embargo, no se recomiendan dosis más altas.

Poblaciones especiales

Uso en pacientes con insuficiencia renal: En estos pacientes la pauta posológica recomendada de ribavirina (ajustada en función de un peso corporal de 75 kg) da lugar a un incremento de los niveles plasmáticos de la misma. No hay datos suficientes sobre la seguridad y la eficacia de ribavirina en pacientes con creatinina sérica > 2 mg/dl o aclaramiento de creatinina < 50 ml/min, tanto si están sometidos a hemodiálisis como si no lo están, para apoyar las recomendaciones sobre el ajuste de dosis. Por lo tanto, la ribavirina sólo se debe usar en estos pacientes si se considera esencial. El tratamiento se debe iniciar (o continuar si el daño renal se desarrolla durante el tratamiento) con extrema precaución y vigilando estrechamente las concentraciones de hemoglobina, adoptando las medidas correctoras que se consideren oportunas a lo largo del periodo de tratamiento. (ver sección 4.4 y sección 5.2).

Uso en pacientes con insuficiencia hepática: la función hepática no afecta a la farmacocinética de la ribavirina (ver sección 5.2). Por lo tanto, no se precisa ajuste de la dosis de Copegus en estos pacientes. El uso de peginterferón alfa-2a e interferón alfa-2a está contraindicado en pacientes con cirrosis descompensada y otras formas de disfunción hepática grave.

Uso en pacientes mayores de 65 años de edad: La farmacocinética de la ribavirina no parece verse afectada por la edad de forma relevante. Sin embargo, al igual que en los pacientes más jóvenes, antes de la administración de Copegus debe evaluarse la función renal.

Uso en pacientes menores de 18 años de edad: No se recomienda el tratamiento con Copegus en niños y adolescentes (menores de 18 años) debido a que no existen datos suficientes de seguridad y eficacia en combinación con peginterferón alfa-2a e interferón alfa-2a.

4.3 Contraindicaciones

Se debe consultar la información sobre prescripción de peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a para mayor información sobre contraindicaciones relacionadas con cualquiera de estos productos.

- hipersensibilidad a la ribavirina o a alguno de los excipientes.
- mujeres embarazadas (ver sección 4.4). No se debe iniciar el tratamiento con Copegus hasta que se haya obtenido un resultado negativo en un test de embarazo, realizado inmediatamente antes del comienzo del tratamiento.
- mujeres en periodo de lactancia (ver sección 4.6)
- historia de enfermedad cardíaca grave preexistente, incluida la cardiopatía inestable o no controlada, en los seis meses anteriores.
- disfunción hepática grave o cirrosis hepática descompensada.
- hemoglobinopatías (p ej. talasemia, anemia de células falciformes).

- está contraindicado iniciar el tratamiento con peginterferón alfa-2a en pacientes VIH-VHC con cirrosis y un índice Child-Pugh ≥ 6 (Para calcular el índice Child-Pugh, consulte la ficha técnica de peginterferón alfa-2a).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Alteraciones psiquiátricas y del Sistema Nervioso Central (SNC): En algunos pacientes se han observado efectos graves sobre el SNC, especialmente depresión, ideación suicida e intento de suicidio durante el tratamiento con Copegus en combinación con peginterferón alfa-2a o con interferón alfa-2a, e incluso después de la interrupción del mismo principalmente durante los 6 primeros meses posteriores a la interrupción del tratamiento. Se han observado otros efectos sobre el SNC con los interferones alfa incluyendo comportamiento agresivo (en ocasiones dirigido hacia otras personas), confusión y alteraciones del estado mental. Los pacientes deben ser cuidadosamente vigilados en busca de cualquier signo o síntoma de alteración psiquiátrica. Si estos síntomas aparecen, el médico prescriptor debe tener en cuenta la gravedad potencial de estas reacciones adversas y debe considerarse la necesidad de un tratamiento adecuado. Si los síntomas psiquiátricos persisten o empeoran o si se identifica ideación suicida, se recomienda interrumpir el tratamiento con Copegus y peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a y el paciente debe seguir tratamiento psiquiátrico adecuado.

Pacientes que sufran o tengan historial de condiciones psiquiátricas graves: Si se considera necesario el tratamiento de Copegus en combinación con peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a en pacientes con existencia o con historial de condiciones psiquiátricas graves, éste solamente debe ser iniciado tras haber asegurado un diagnóstico individualizado apropiado y un tratamiento terapéutico del trastorno psiquiátrico.

Se debe consultar la Ficha Técnica de peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a para mayor información sobre advertencias y precauciones especiales de empleo relacionadas con cada uno de estos productos.

A todos los pacientes incluidos en estudios de hepatitis C crónica se les realizó una biopsia hepática antes de su inclusión, pero en determinados casos (es decir, en pacientes con genotipo 2 ó 3) puede iniciarse el tratamiento sin confirmación histológica. Se deben consultar las directrices actuales para determinar si es necesaria una biopsia hepática antes de comenzar el tratamiento.

En pacientes con niveles normales de ALT, la progresión de la fibrosis ocurre como media a una velocidad más lenta que en los pacientes con niveles de ALT elevados. La decisión de tratar o no a estos pacientes debe tener en consideración este hecho junto con otros factores, tales como el genotipo del VHC, la edad, manifestaciones extrahepáticas, riesgo de transmisión, etc., que influyen en dicha decisión.

Riesgo teratogénico: Ver 4.6 Embarazo y lactancia

Antes de iniciar el tratamiento con ribavirina, el médico debe informar al paciente de forma comprensible sobre el riesgo teratogénico de la ribavirina, la necesidad de utilizar medidas anticonceptivas efectivas y continuas, la posibilidad de que los métodos anticonceptivos fallen y las posibles consecuencias si el embarazo ocurriera durante el tratamiento con ribavirina. Para la monitorización clínica del embarazo, por favor consulte las Pruebas de Laboratorio.

Carcinogenicidad: En algunos ensayos de genotoxicidad, tanto *in vivo* como *in vitro*, se ha demostrado que la ribavirina es mutagénica. No se puede excluir un efecto carcinogénico potencial de la ribavirina (ver sección 5.3).

Hemólisis y sistema cardiovascular: Se ha observado una disminución de los niveles de hemoglobina a <10 g/dl en hasta el 15% de los pacientes tratados con 1000/1200 miligramos de Copegus durante 48 semanas en combinación con peginterferón alfa-2a y hasta en el 19% de los pacientes en combinación con interferón alfa-2a. Cuando se combinaron 800 mg de Copegus con peginterferón alfa-2a durante 24 semanas, el 3% de los pacientes presentaron una disminución en los niveles de hemoglobina a <10 g/dl. El riesgo de desarrollar anemia es más alto en la población femenina. Aunque la ribavirina no tiene efectos cardiovasculares directos, la anemia asociada a Copegus puede dar lugar a un deterioro de la función cardíaca, o a una exacerbación de los síntomas de enfermedad coronaria, o a ambos. Por tanto, Copegus se debe administrar con precaución en los pacientes con enfermedad cardíaca preexistente. Se debe evaluar la función cardíaca antes de iniciar el tratamiento y vigilarla estrechamente durante el mismo; el tratamiento se debe interrumpir en el caso de que aparezca cualquier signo de deterioro (ver sección 4.2). Los pacientes con historia de fallo cardíaco congestivo, infarto de miocardio y/o alteraciones arrítmicas previas o actuales deben ser estrechamente vigilados. En aquellos pacientes con trastornos cardíacos preexistentes se recomienda la realización de electrocardiogramas antes y durante el curso del tratamiento. Las arritmias cardíacas (principalmente supraventriculares) responden generalmente al tratamiento convencional, pero pueden precisar la suspensión del tratamiento.

Hipersensibilidad aguda: Si se produjera una reacción de hipersensibilidad aguda (por ejemplo, urticaria, angioedema, broncoconstricción, anafilaxia), debe interrumpirse inmediatamente la administración de Copegus e instaurarse tratamiento médico adecuado. Las erupciones cutáneas pasajeras no requieren la interrupción del tratamiento.

Función hepática: En los pacientes que muestren evidencia de descompensación hepática durante la terapia, se debe interrumpir el tratamiento con Copegus en combinación con peginterferón alfa-2a o con interferón alfa-2a. Cuando el incremento en los niveles de ALT es progresivo y clínicamente significativo, a pesar de la reducción de la dosis, o se acompaña de un incremento de la bilirrubina directa, el tratamiento se debe interrumpir.

Insuficiencia renal: La farmacocinética de la ribavirina está alterada en pacientes con insuficiencia renal, debido a la reducción del aclaramiento aparente en estos pacientes (ver sección 5.2). Por lo tanto, se recomienda evaluar la función renal en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Copegus, preferiblemente estimando el aclaramiento de creatinina del paciente. En pacientes con creatinina sérica >2 mg/dl o con aclaramiento de creatinina <50 ml/minuto ya puede observarse un aumento apreciable en las concentraciones plasmáticas de ribavirina cuando se administra a las dosis recomendadas. No existen datos suficientes sobre la seguridad y la eficacia de Copegus en estos pacientes que permitan realizar recomendaciones sobre ajustes de dosis. El tratamiento con Copegus se debe iniciar (o continuar si el daño renal se desarrolla durante el tratamiento) en tales pacientes, tanto si están sometidos a hemodiálisis como si no lo están, sólo cuando se considere esencial. Se requiere precaución extrema. Las concentraciones de hemoglobina se deben vigilar de forma intensiva durante el tratamiento, adoptando las medidas correctoras que se consideren oportunas (ver sección 4.2 y sección 5.2).

Cambios oculares: Copegus se usa en combinación con interferones alfa. En la terapia de combinación de Copegus con interferones alfa, se han notificado en raras ocasiones casos de retinopatía, que incluyen hemorragia retiniana, manchas algodinosas, edema de papila, neuropatía óptica, obstrucción de las venas y arterias retinianas que pueden dar lugar a pérdida de la visión. A todos los pacientes se les debe realizar un examen oftalmológico inicial. Cualquier paciente que manifieste una disminución o pérdida de la visión debe someterse a un examen oftalmológico rápido y completo. Los pacientes con alteraciones oftalmológicas preexistentes (p. ej. retinopatía diabética o hipertensiva) deben realizar pruebas oftalmológicas periódicas durante el tratamiento combinado con interferones alfa. El tratamiento combinado con interferones alfa se debe interrumpir en pacientes que desarrollen nuevas alteraciones oculares o si empeoran las ya existentes.

Coinfección VIH/VHC: Por favor consulte la ficha técnica de aquellos medicamentos antirretrovirales que se tomen de forma concomitante con tratamiento para VHC con el fin de conocer

y manejar las toxicidades específicas de cada producto y el potencial de toxicidades solapadas con peginterferón alfa-2a, con o sin ribavirina. En el estudio NR15961, en pacientes tratados simultáneamente con estavudina e interferón con o sin ribavirina, la incidencia de pancreatitis y/o acidosis láctica fue de 3% (12/398).

Los pacientes con hepatitis C crónica coinfectados con VIH y que estén recibiendo Terapia Antirretroviral Altamente Activa (TARGA) pueden tener un riesgo elevado de presentar efectos adversos graves (por ejemplo, acidosis láctica, neuropatía periférica, pancreatitis).

Los pacientes coinfectados con cirrosis avanzada, en tratamiento con TARGA también pueden presentar un riesgo aumentado de descompensación hepática y posible muerte si se tratan con Copegus en combinación con interferones. Las variables basales en pacientes cirróticos coinfectados que pueden asociarse con descompensación hepática incluyen: bilirrubina sérica elevada, disminución de la hemoglobina, fosfatasa alcalina elevada o recuento plaquetario disminuido, y tratamiento con didanosina (ddI). Por ello se debe tener precaución cuando se añada peginterferón alfa-2a y Copegus con TARGA (ver sección 4.5).

Los pacientes coinfectados deben ser estrechamente vigilados, evaluando su puntuación de Child-Pugh durante el tratamiento, y se debe interrumpir éste inmediatamente si progresan a una puntuación de Child-Pugh de 7 ó mayor.

No se recomienda la co-administración de Copegus y didanosina debido al riesgo de toxicidad mitocondrial (ver sección 4.5). Además se debe evitar la administración conjunta de Copegus y estavudina para limitar el riesgo de enmascarar una toxicidad mitocondrial.

Los pacientes tratados con el tratamiento combinado de Copegus e interferones alfa (estándar y pegilado) y zidovudina pueden presentar un riesgo aumentado de desarrollar anemia.

Pruebas de laboratorio: Antes de iniciar el tratamiento, se deben realizar en todos los pacientes pruebas hematológicas y de bioquímica sanguínea estándar (hemograma completo y diferencial, recuento de plaquetas, electrolitos, creatinina sérica, pruebas funcionales hepáticas, ácido úrico). Los valores basales aceptables que se pueden considerar como referencia antes de comenzar el tratamiento con Copegus en combinación con peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a son:

Hemoglobina	≥12 g/dl (mujeres); ≥13 g/dl (hombres)
Plaquetas	≥ 90.000/mm ³
Recuento de neutrófilos	≥1.500/mm ³

En pacientes coinfectados VIH-VHC, se dispone de datos limitados de eficacia y seguridad (N=51) en pacientes con recuento de CD4 menor de 200 células/μL. Por tanto, se debe tener precaución en el tratamiento de aquellos pacientes con un recuento de CD4 bajo.

Las pruebas de laboratorio deben realizarse en las semanas 2 y 4 de tratamiento y, a partir de entonces, de manera periódica según sea la evolución clínica.

En las mujeres en edad fértil se debe efectuar un test de embarazo convencional mensualmente durante el tratamiento y durante los 4 meses siguientes a la finalización del mismo. Las parejas de sexo femenino de pacientes varones se deben someter a un test de embarazo convencional mensualmente durante el tratamiento y durante los 7 meses siguientes a la finalización del mismo.

Copegus puede dar lugar a un cuadro de hemólisis y con ello a un aumento del ácido úrico, por lo que debe controlarse atentamente el desarrollo de un cuadro de gota, especialmente en pacientes predispuestos.

Trastornos dentales y periodontales: Se han notificado trastornos dentales y periodontales, que pueden conducir a la pérdida de dientes, en pacientes que han recibido tratamiento combinado de Copegus y peginterferón alfa-2a. Además la sequedad bucal puede tener un efecto perjudicial sobre

los dientes y la mucosa de la boca durante el tratamiento a largo plazo de Copegus y peginterferón alfa-2a. Los pacientes deben cepillarse los dientes dos veces al día y tener revisiones dentales de manera regular. Además algunos pacientes pueden sufrir vómitos. Si esto ocurre, se debe aconsejar a los pacientes que después de tomar el medicamento, se enjuaguen la boca.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se han realizado estudios de interacción de ribavirina en combinación con peginterferón alfa-2a, interferón alfa-2b y antiácidos. Las concentraciones de ribavirina fueron similares cuando se administró sola o simultáneamente con interferón alfa-2b o peginterferón alfa-2a.

Debido a la larga semivida de Copegus la posibilidad de interacción se mantiene durante los 2 primeros meses (5 semividas de ribavirina) tras la finalización del tratamiento.

Los resultados de estudios *in vitro* utilizando preparaciones de microsomas hepáticos humanos y de rata señalan que la ribavirina no se metaboliza por las enzimas del citocromo P450. La ribavirina no inhibe las enzimas del citocromo P450. Los estudios de toxicidad no han arrojado evidencia alguna de que la ribavirina induzca las enzimas hepáticas. Por tanto, el potencial para interactuar mediado por enzimas del citocromo P450 se considera mínimo.

Antiácidos: La biodisponibilidad de 600 miligramos de ribavirina disminuyó al administrarse junto con un antiácido que contenía magnesio, aluminio y dimeticona; el AUC_{0-t} disminuyó un 14%. Es posible que la disminución de la biodisponibilidad en este estudio se debiera a un enlentecimiento del tránsito de la ribavirina o a la modificación del pH. Esta interacción no se considera clínicamente relevante.

Análogos de nucleósidos: La ribavirina demostró, *in vitro*, inhibir la fosforilación de la zidovudina y estavudina. Se desconoce el significado clínico de estos hallazgos. Sin embargo, estos hallazgos *in vitro* sugieren la posibilidad de que el uso concomitante de Copegus con zidovudina o estavudina podría dar lugar a un aumento de la viremia plasmática del VIH. En consecuencia, en los pacientes sometidos a tratamiento con Copegus de manera concomitante con cualquiera de estos dos agentes se recomienda el control estrecho de los niveles plasmáticos del ARN del VIH. Si los niveles del ARN del VIH aumentan, debe revisarse el empleo de Copegus simultáneamente con inhibidores de la transcriptasa inversa.

Didanosina (ddI): No se recomienda la co-administración de ribavirina y didanosina. La exposición a la didanosina o su metabolito activo (dideoxiadenosina 5'-trifosfato) se incrementa *in vitro* cuando la didanosina se co-administra con ribavirina. Se han notificado casos mortales de fallo hepático, así como neuropatía periférica, pancreatitis e hiperlactatemia/acidosis láctica sintomática con la administración de ribavirina.

Pacientes coinfectados VIH-VHC

No se ha observado una evidencia aparente de interacción medicamentosa en 47 pacientes coinfectados VIH-VHC que completaron un subestudio farmacocinético a 12 semanas para examinar el efecto de la ribavirina en la fosforilación intracelular de algunos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (lamivudina y zidovudina o estavudina). No obstante, debido a la alta variabilidad, los intervalos de confianza eran bastante amplios. La exposición plasmática de la ribavirina no parecía que estuviera afectada por la administración concomitante de inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (NRTIs).

4.6 Embarazo y lactancia

Datos preclínicos: En todas las especies animales sometidas a estudios adecuados se ha demostrado que la ribavirina posee un importante potencial teratogénico y/o embriocida, manifestado incluso a dosis bastante más bajas que la dosis humana recomendada. Se han notificado malformaciones del cráneo, paladar, ojos, mandíbula, miembros, esqueleto y tracto gastrointestinal. La incidencia y la

gravedad de los efectos teratogénicos aumentaron con la elevación de la dosis de ribavirina. Se redujo la supervivencia de los fetos y de las crías.

Pacientes de sexo femenino: No se debe administrar Copegus a mujeres embarazadas (ver sección 4.3 y sección 4.4). Las pacientes deben tomar precauciones especiales para evitar el embarazo. El tratamiento con Copegus no debe iniciarse hasta que se haya obtenido un resultado negativo en un test de embarazo, realizado inmediatamente antes del comienzo del tratamiento. Cualquier método de control de la natalidad puede fallar. Por tanto, es especialmente importante que las mujeres en edad fértil y sus parejas utilicen 2 métodos anticonceptivos eficaces simultáneamente, durante el tratamiento y los 4 meses siguientes a su finalización; durante este tiempo se deben efectuar tests de embarazo de forma rutinaria mensualmente. Si se produjera un embarazo durante el tratamiento o en los 4 meses siguientes a la interrupción del tratamiento, debe advertirse a la paciente acerca del importante riesgo teratogénico de la ribavirina para el feto.

Pacientes de sexo masculino y sus parejas femeninas: Debe tenerse una especial precaución para evitar el embarazo en las parejas de los pacientes varones que estén tomando Copegus. La ribavirina se acumula en el interior de las células y se elimina del organismo muy lentamente. En los estudios realizados en animales, la ribavirina produjo alteraciones del esperma a dosis inferiores a la dosis clínica. Se desconoce si la ribavirina contenida en el esperma puede ejercer sus conocidos efectos teratogénicos en el momento de la fertilización del óvulo. En consecuencia, se debe aconsejar a los pacientes varones y a sus parejas femeninas en edad fértil que utilicen 2 métodos anticonceptivos eficaces simultáneamente durante el tratamiento con Copegus y durante 7 meses después de la finalización del mismo. Se debe realizar un test de embarazo antes de comenzar el tratamiento. Los varones cuyas parejas estén embarazadas deben ser instruidos para usar preservativos con el fin de minimizar la liberación de ribavirina a su pareja.

Lactancia: Se desconoce si la ribavirina se excreta en la leche humana. Dado el potencial para causar reacciones adversas en los lactantes, se debe interrumpir la lactancia antes de comenzar el tratamiento.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Copegus sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, el peginterferón alfa-2a o el interferón alfa-2a en combinación con Copegus podrían afectar esta capacidad. Para mayor información consulte la ficha técnica de peginterferón alfa-2a o el interferón alfa-2a.

4.8 Reacciones adversas

Se debe consultar la ficha técnica de peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a para obtener información sobre las reacciones adversas de cualquiera de estos productos.

Las reacciones adversas notificadas por pacientes que han recibido Copegus en combinación con interferón alfa-2a son esencialmente las mismas que las comunicadas con el tratamiento de Copegus en combinación con peginterferón alfa-2a.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad, dentro de cada intervalo de frecuencia.

Hepatitis C Crónica

Las reacciones adversas comunicadas más frecuentemente con Copegus en combinación con 180 microgramos de peginterferón alfa-2a fueron en su mayoría de intensidad leve a moderada y no necesitaron modificar la dosis ni interrumpir el tratamiento.

Hepatitis C Crónica y co-infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana

En pacientes coinfectados VIH-VHC, los perfiles de reacciones adversas clínicas comunicadas con peginterferón alfa-2a, solo o en combinación con ribavirina fueron similares a aquellos observados en pacientes mono infectados con VHC.

Se han notificado otras reacciones adversas en $\geq 1\%$ a $\leq 2\%$ de los pacientes VIH-VHC tratados con Copegus y peginterferón alfa-2a: hiperlactatemia/acidosis láctica, gripe, neumonía, inestabilidad afectiva, apatía, tinnitus, dolor faringolaríngeo, queilitis, lipodistrofia adquirida y cromaturia. El tratamiento con peginterferón alfa-2a se asoció a descensos en el recuento absoluto de células CD4+ durante las primeras 4 semanas sin una reducción en el porcentaje de células CD4+. El descenso en el recuento de células CD4+ fue reversible cuando se disminuyó la dosis o cesó el tratamiento. El uso de peginterferón alfa-2a no tuvo un impacto negativo apreciable sobre el control de la viremia de VIH durante el tratamiento o el seguimiento. Se dispone de pocos datos de seguridad (N= 51) en pacientes coinfectados con recuento de células CD4+ $<200/\mu\text{l}$. (ver ficha técnica de peginterferón alfa-2a).

La tabla 5 muestra las reacciones adversas, notificadas en los pacientes que recibieron tratamiento con Copegus y peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a.

Tabla 5 Reacciones adversas notificadas con Copegus en combinación con Peginterferón alfa-2a para pacientes con VHC					
Sistema corporal	Muy frecuentes $\geq 1/10$	Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	Muy raras $< 1/10.000$
Infecciones e infestaciones		Infección de las vías respiratorias superiores, bronquitis, candidiasis oral, herpes simplex	Infecciones de las vías respiratorias inferiores, infecciones del tracto urinario, infecciones de la piel	Endocarditis, otitis externa	
Neoplasias benignas y malignas			Neoplasia hepática maligna		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Trombocitopenia, linfadenopatía		Pancitopenia	Anemia aplásica
Trastornos del sistema inmunológico			Sarcoidosis, tiroiditis	Anafilaxia, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide	Púrpura trombocitopénica idiopática o trombótica
Trastornos endocrinos		Hipotiroidismo, hipertiroidismo	Diabetes		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia		Deshidratación		
Trastornos psiquiátricos	Depresión, insomnio	Trastornos emocionales, alteraciones del estado de ánimo, ansiedad, agresividad, nerviosismo, disminución de la libido	Ideación suicida, alucinaciones, ira	Suicidio, trastornos psicóticos	

Tabla 5 Reacciones adversas notificadas con Copegus en combinación con Peginterferón alfa-2a para pacientes con VHC					
Sistema corporal	Muy frecuentes ≥1/10	Frecuentes ≥1/100 a < 1/10	Poco frecuentes ≥1/1.000 a < 1/100	Raras ≥1/10.000 a < 1/1.000	Muy raras <1/10.000
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, mareos, dificultad para concentrarse	Alteración de la memoria, síncope, debilidad, migrañas, hipoestesia, hiperestesia, parestesia, temblores, alteraciones del gusto, pesadillas, somnolencia	Pérdida de audición, neuropatía periférica	Coma, convulsiones, parálisis facial	
Trastornos oculares		Visión borrosa, dolor ocular, oftalmítis, xeroftalmia	Hemorragia retiniana	Neuropatía óptica, edema de papila, alteración vascular de la retina, retinopatía, úlcera corneal	Pérdida de visión
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo, otalgia			
Trastornos cardiacos		Taquicardia, palpitaciones, edema periférico		Infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva, angina, taquicardia supraventricular, arritmia, fibrilación auricular, pericarditis	
Trastornos vasculares		Sofocos	Hipertensión	Hemorragia cerebral	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea, tos	Disnea de esfuerzo, epistaxis nasofaringítis, congestión sinusal, congestión nasal rinitis, dolor de garganta	Broncoconstricción	Neumonitis intersticial con desenlace fatal, embolia pulmonar	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náuseas, dolor abdominal	Vómitos, dispepsia, disfagia, ulceración bucal, hemorragia gingival, glositis, estomatitis, flatulencia, estreñimiento, sequedad de boca	Hemorragia digestiva, queilitis, gingivitis	Úlcera péptica, pancreatitis	

Tabla 5 Reacciones adversas notificadas con Copegus en combinación con Peginterferón alfa-2a para pacientes con VHC					
Sistema corporal	Muy frecuentes ≥1/10	Frecuentes ≥1/100 a < 1/10	Poco frecuentes ≥1/1.000 a < 1/100	Raras ≥1/10.000 a < 1/1.000	Muy raras <1/10.000
Trastornos hepatobiliares			Disfunción hepática	Insuficiencia hepática, colangitis, esteatosis	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia, dermatitis, prurito, sequedad de piel	Erupción, aumento de la sudoración, psoriasis, urticaria, eczema, lesiones cutáneas, reacciones de fotosensibilidad, sudores nocturnos			Necrosis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, eritema multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia, artralgia	Dolor de espalda, artritis, debilidad muscular, dolor óseo, dolor de cuello, dolor musculoesquelético, calambres musculares		Miositis	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Impotencia			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Pirexia, escalofríos, dolor, astenia, fatiga, reacción en el lugar de la inyección, irritabilidad	Dolor torácico, enfermedad pseudogripal, malestar general, letargia, sofocos, sed			
Exploraciones complementarias		Pérdida de peso			
Lesiones traumáticas e intoxicaciones				Sobredosis	

Valores de laboratorio: En los ensayos clínicos de Copegus en combinación con peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a, las anomalías en los valores de laboratorio se manejaron en su mayoría con un ajuste de la dosis (ver sección 4.2). En el tratamiento combinado de peginterferón alfa-2a y Copegus hasta un 2% de los pacientes experimentaron un aumento de los niveles de ALT, que condujeron a modificar la dosis o discontinuar el tratamiento.

La hemólisis es la toxicidad que limita la dosis del tratamiento con ribavirina. Se observó una disminución en los niveles de hemoglobina por debajo de 10g/dl en hasta el 15% de los pacientes tratados durante 48 semanas con 1000/1200 miligramos de Copegus en combinación con peginterferón alfa-2a y hasta en el 19% de los pacientes en combinación con interferón alfa-2a. Cuando se combinaron 800 miligramos de Copegus con peginterferón alfa-2a durante 24 semanas, el 3% de los pacientes presentó una disminución en los niveles de hemoglobina por debajo de 10 g/dl. No es de esperar que los pacientes necesiten interrumpir el tratamiento debido a una disminución aislada en los niveles de hemoglobina. En la mayoría de los casos, la disminución de la hemoglobina ocurrió al principio del período de tratamiento y se estabilizó con un aumento compensatorio de reticulocitos.

La mayoría de los casos de anemia, leucopenia y trombocitopenia fueron leves (grado 1 de la OMS). Las anomalías de laboratorio de grado 2 de la OMS afectaron a la hemoglobina (4% de pacientes), a los leucocitos (24% de pacientes) y a los trombocitos (2% de pacientes). Se observó neutropenia moderada (recuento absoluto de neutrófilos (ANC): $0,749-0,5 \times 10^9/l$) y grave (ANC: $<0,5 \times 10^9/l$) en un 24% (216/887) y un 5% (41/887) de los pacientes que recibieron 1000/1200 miligramos de Copegus en combinación con peginterferón alfa-2a durante 48 semanas.

En algunos pacientes tratados con Copegus usado en combinación con peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a, se observó un incremento de los valores de ácido úrico y bilirrubina indirecta debidos a la hemólisis que volvieron a los niveles basales a las 4 semanas después de finalizar la terapia. En casos raros (2/755) esto se asoció con manifestación clínica (gota aguda).

Valores de laboratorio en pacientes coinfectados con VIH-VHC

Aunque se dieron con más frecuencia toxicidades hematológicas como neutropenia, trombocitopenia y anemia en pacientes con VIH-VHC, la mayoría se pudieron controlar mediante un ajuste de la dosis, el uso de factores de crecimiento y de forma poco frecuente la interrupción prematura del tratamiento. Se observó un descenso en los niveles de ANC por debajo de 500 células/mm³ en el 13% y 11% de los pacientes que recibieron peginterferón alfa-2a en monoterapia y en combinación, respectivamente. También se observó una disminución de las plaquetas por debajo de 50.000/mm³ en el 10% y 8% de los pacientes que recibieron peginterferón alfa-2a en monoterapia y en combinación, respectivamente. Se notificaron casos de anemia (hemoglobina $< 10g/dL$) en el 7% y 14% de los pacientes tratados con peginterferón alfa-2a en monoterapia o en combinación, respectivamente.

4.9 Sobredosis

En los ensayos clínicos no se han descrito casos de sobredosis con Copegus. Se ha observado hipocalcemia e hipomagnesemia en pacientes a los que se les administraron dosis mayores a cuatro veces la dosis máxima recomendada. En muchos de esos casos la ribavirina fue administrada por vía intravenosa. La ribavirina no se elimina de forma efectiva mediante hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Nucleósidos y nucleótidos (excluidos los inhibidores de la transcriptasa inversa), código ATC: J05A B04.

Mecanismo de acción: La ribavirina es un análogo sintético de nucleósidos que ha demostrado actividad *in vitro* frente a ciertos virus ARN y ADN. Se desconoce el mecanismo por el que la ribavirina en combinación con peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a ejerce su efecto frente al VHC.

En los pacientes con hepatitis C que recibieron tratamiento con 180 microgramos de peginterferón alfa-2a, los niveles de ARN del VHC disminuyen de una manera bifásica. La primera fase de disminución ocurre de 24 a 36 horas después de la primera dosis de peginterferón alfa-2a, y es seguida por la segunda fase de disminución que continua durante las siguientes 4 a 16 semanas en pacientes que alcanzan una respuesta sostenida. Copegus no tuvo efectos significativos sobre la cinética viral inicial durante las primeras 4 a 6 semanas en pacientes tratados con la combinación de Copegus e interferón pegilado alfa-2a o interferón alfa.

En varios ensayos clínicos, se han investigado formulaciones orales de ribavirina en monoterapia como tratamiento de la hepatitis C crónica. Los resultados de estas investigaciones mostraron que la ribavirina en monoterapia carece de efecto sobre la eliminación del virus de la hepatitis C (ARN-VHC) y no mejora la histología hepática tras 6 a 12 meses de tratamiento y 6 meses de seguimiento.

Resultados de los ensayos clínicos

Copegus en combinación con peginterferón alfa-2a

Predicción de la respuesta

Consúltese la tabla 2 en la sección 4.2.

Resultados de los estudios

La eficacia y la seguridad de Copegus en combinación con peginterferón alfa-2a fueron establecidas en dos ensayos pivotaes (NV15801+NV15942), que incluyeron un total de 2.405 pacientes. La población del ensayo comprende pacientes no tratados previamente con interferón (pacientes naïve) con HCC confirmada por niveles séricos detectables de ARN del VHC, niveles elevados de ALT y biopsia hepática con infección de hepatitis C crónica. En el estudio NR15961, se incluyeron solamente pacientes coinfectados con VIH-VHC (ver Tabla 10). Estos pacientes tenían la enfermedad de VIH estable y el recuento medio de células T-CD4 fue de alrededor de 500 células/ μ l.

El ensayo NV15801 (1.121 pacientes tratados) comparó la eficacia en 48 semanas de tratamiento con peginterferón alfa-2a (180 mcg una vez a la semana) y Copegus (1000/1200 mg diarios) con peginterferón alfa-2a en monoterapia o la terapia combinada con interferón alfa-2b y ribavirina. La combinación de peginterferón alfa-2a y Copegus fue significativamente más eficaz que cualquiera de las combinaciones de interferón alfa-2b y ribavirina o peginterferón alfa-2a en monoterapia.

El ensayo NV15942 (1284 pacientes tratados) comparó la eficacia de 2 ciclos de tratamiento (24 semanas con 48 semanas) y dos dosis de Copegus (800 mg con 1000/1200 mg)

Para ver los regímenes de tratamiento, duración y resultados del estudio en pacientes mono infectados con VHC y pacientes coinfectados con VIH-VHC consultar las Tablas 6, 7, 8 y 10, respectivamente. La respuesta virológica se definió como ARN del VHC indetectable medido mediante el test COBAS AMPLICOR™ HCV, versión 2.0 (límite de detección 100 copias/ml equivalente a 50 Unidades Internacionales/ml) y respuesta sostenida como una muestra negativa aproximadamente 6 meses tras el fin del tratamiento.

Tabla 6 Respuesta virológica en el total de la población (incluyendo pacientes cirróticos y no cirróticos)			
	Ensayo NV15942	Ensayo NV15801	
	Copegus 1000/1200 mg y peginterferón alfa-2a 180 microgramos (N=436) 48 semanas	Copegus 1000/1200 mg y peginterferón alfa-2a 180 microgramos (N=453) 48 semanas	Ribavirina 1000/1200 mg e interferón alfa-2b 3 MUI (N=444) 48 semanas
Respuesta al final del tratamiento	68%	69%	52%
Respuesta sostenida global	63%	54%*	45%*

*IC 95% de la diferencia: 3% a 16% valor p (estratificado por el test de Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,003

La respuesta virológica de pacientes mono infectados por VHC tratados con Copegus y peginterferón alfa-2a en tratamiento combinado, en relación al genotipo y la carga viral antes del tratamiento y en relación al genotipo, la carga viral antes del tratamiento y la respuesta viral rápida en la semana 4, se resumen en la tabla 7 y tabla 8, respectivamente. Los resultados del estudio NV15942 proporcionan

justificación para los regímenes de tratamiento recomendado basados en el genotipo, la carga viral basal y la respuesta virológica en la semana 4 (ver tablas 1, 7 y 8).

Las diferencias entre los regímenes de tratamiento no fueron influenciados, en general, por la presencia/ausencia de cirrosis; por lo tanto los tratamientos recomendados para los genotipos 1, 2 ó 3 son independientes de estas características basales.

Tabla 7 Respuesta virológica sostenida basada en el genotipo y la carga viral antes del tratamiento, tras la terapia combinada de Copegus y peginterferón alfa-2a						
	Estudio NV15942				Estudio NV15801	
	Copegus 800 mg y PEG-IFN alfa-2a 180 mcg 24 semanas	Copegus 1000/1200 mg y PEG-IFN alfa-2a 180 mcg 24 semanas	Copegus 800 mg y PEG-IFN alfa-2a 180 mcg 48 semanas	Copegus 1000/1200 mg y PEG-IFN alfa-2a 180 mcg 48 semanas	Copegus 1000/1200 mg y PEG-IFN alfa-2a 180 mcg 48 semanas	Ribavirina 1000/1200 mg e Interferón alfa-2b 3 MUI 48 semanas
Genotipo 1	29% (29/101)	42% (49/118) †	41% (102/250)*	52% (142/271)*†	45% (134/298)	36% (103/285)
Carga viral baja	41% (21/51)	52% (37/71)	55% (33/60)	65% (55/85)	53% (61/115)	44% (41/94)
Carga viral alta	16% (8/50)	26% (12/47)	36% (69/190)	47% (87/186)	40% (73/182)	33% (62/189)
Genotipo 2/3	84% (81/96)	81% (117/144)	79% (78/99)	80% (123/153)	71% (100/140)	61% (88/145)
Carga viral baja	85% (29/34)	83% (39/47)	88% (29/33)	77% (37/48)	76% (28/37)	65% (34/52)
Carga viral alta	84% (52/62)	80% (78/97)	74% (49/66)	82% (86/105)	70% (72/103)	58% (54/93)
Genotipo 4	0% (0/5)	67% (8/12)	63% (5/8)	82% (9/11)	77% (10/13)	45% (5/11)

Baja carga viral= ≤ 800.000 UI/ml, Alta carga viral= > 800.000 UI/mL

*Copegus 1000/1200 mg + peginterferón alfa-2a 180 mcg, 48 semanas vs Copegus 800 mg + peginterferón alfa-2a 180 mcg, 48 semanas: Odds Ratio (IC 95%)= 1,52 (1,07 a 2,17) valor p (estratificado por el test de Cochran-Mantel-Haenszel)=0,020.

†Copegus 1000/1200 mg + peginterferón alfa-2a 180 mcg, 48 semanas vs. Copegus 1000/1200 mg + peginterferón alfa-2a 180 mcg, 24 semanas: Odds Ratio (IC 95%)= 2,12 (1,30 a 3,46) valor p (estratificado por el test de Cochran-Mantel-Haenszel)=0,002

La posibilidad de acortar la duración del tratamiento a 24 semanas en pacientes con genotipo 1 y 4 se estudió en base a la rápida respuesta viral sostenida observada en pacientes con respuesta virológica rápida en la semana 4, en los estudios NV15942 y ML17131 (ver tabla 8)

Tabla 8 Respuesta Viroológica Sostenida basada en la Respuesta Viral Rápida en la semana 4 en Pacientes con VHC genotipo 1 y 4 después de la terapia Combinada de Copegus en combinación con peginterferón alfa-2a			
	Ensayo NV15942		Ensayo ML17131
	Copegus 1000/1200 mg y Peginterferon alfa-2a 180 mcg 24 semanas	Copegus 1000/1200 mg y Peginterferon alfa-2a 180 mcg 48 semanas	Copegus 1000/1200 mg y Peginterferon alfa-2a 180 mcg 24 semanas
Genotipo 1 RVR	90% (28/31)	92% (47/51)	77% (59/77)
Baja carga viral	93% (25/27)	96% (26/27)	80% (52/65)
Alta carga viral	75% (3/4)	88% (21/24)	58% (7/12)
Genotipo 1 sin RVR	24% (21/87)	43% (95/220)	-
Baja carga viral	27% (12/44)	50% (31/62)	-
Alta carga viral	21% (9/43)	41% (64/158)	-
Genotipo 4 RVR	(5/6)	(5/5)	92% (22/24)
Genotipo 4 sin RVR	(3/6)	(4/6)	-

Baja carga viral= ≤ 800.000 UI/ml; Alta carga viral= > 800.000 UI/ml

RVR = rápida respuesta viral (ARN VHC indetectable) en la semana 4 y ARN VHC indetectable en la semana 24 de tratamiento

Aunque los datos son limitados, indican que un acortamiento en la duración del tratamiento a 24 semanas, podría estar asociado con un mayor riesgo de recaída (ver tabla 9)

Tabla 9 Recaída de la Respuesta Viroológica al final del tratamiento para pacientes con Respuesta Viroológica Rápida			
	Ensayo NV15942		Ensayo NV15801
	Copegus 1000/1200 mg y Peginterferon alfa-2a 180 mcg 24 semanas	Copegus 1000/1200 mg y Peginterferon alfa-2a 180 mcg 48 semanas	Copegus 1000/1200 mg y Peginterferon alfa-2a 180 mcg 48 semanas
Genotipo 1 RVR	6,7% (2/30)	4,3% (2/47)	0% (0/24)
Baja carga viral	3,8% (1/26)	0% (0/25)	0% (0/17)
Alta carga viral	25% (1/4)	9,1% (2/22)	0% (0/7)
Genotipo 4 RVR	(0/5)	(0/5)	0% (0/4)

Pacientes con virus de la hepatitis C con niveles normales de ALT

En el estudio NR16071, se randomizaron pacientes con VHC y con valores normales de ALT, para recibir 180 microgramos/semana de peginterferón alfa-2a con una dosis de 800 miligramos/día de Copegus durante 24 ó 48 semanas seguido de un periodo de seguimiento libre de tratamiento de 24 semanas o sin tratamiento durante 72 semanas. Los datos de respuesta virológica sostenida notificados en los brazos de tratamiento de este estudio fueron similares a los brazos de tratamiento correspondiente del estudio NV15942.

Pacientes coinfectados con VIH-VHC

La respuesta virológica de pacientes tratados con la combinación de Copegus y peginterferón alfa-2a en relación al genotipo y la carga viral antes del tratamiento para pacientes co-infectados con VIH-VHC se resume en la tabla 10.

Tabla 10 Respuesta Viroológica Sostenida basada en el Genotipo y la Carga Viral

antes del tratamiento, en pacientes coinfectados con VIH-VHC después de ser tratados con Copegus en combinación con peginterferón alfa-2a			
Estudio NR15961			
	Interferón alfa-2a 3 MUI y Copegus 800 mg 48 semanas	Peginterferón alfa-2a 180 mcg y Placebo 48 semanas	Peginterferón alfa-2a 180 mcg y Copegus 800 mg 48 semanas
Todos los pacientes	12% (33/285)*	20% (58/286)*	40% (116/289)*
Genotipo 1	7% (12/171)	14% (24/175)	29% (51/176)
Carga viral baja	19% (8/42)	38% (17/45)	61% (28/46)
Carga viral alta	3% (4/129)	5% (7/130)	18% (23/130)
Genotipo 2-3	20% (18/89)	36% (32/90)	62% (59/95)
Carga viral baja	27% (8/30)	38% (9/24)	61% (17/28)
Carga viral alta	17% (10/59)	35% (23/66)	63% (42/67)

Baja carga viral= ≤ 800.000 UI/ml; Alta carga viral= > 800.000 UI/mL

* Peginterferón alfa-2a 180mcg Copegus 800mg vs. Interferón alfa-2a 3MUI ribavirina 800 mg: Odds Ratio (IC 95%) = 5,40 (3,42 a 8,54), valor p (estratificado por el test de Cochran-Mantel-Haenszel) = $< 0,0001$

* Peginterferón alfa-2a 180 mcg Copegus 800mg vs. peginterferón alfa-2a 180 μ g: Odds Ratio (IC 95%) = 2,89 (1,93 a 4,32), valor p (estratificado por el test de Cochran-Mantel-Haenszel) = $< 0,0001$

* Interferón alfa-2a 3MUI Copegus 800mg vs. peginterferón alfa-2a 180mcg: Odds Ratio (IC 95%) = 0,53 (0,33 a 0,85), valor p (estratificado por el test de Cochran-Mantel-Haenszel) = $< 0,0084$

Ribavirina en combinación con interferón alfa-2a

La eficacia terapéutica de interferón alfa-2a sólo y en combinación con ribavirina oral, se comparó en ensayos clínicos en pacientes naïve (no tratados previamente) y en pacientes en recaída con una hepatitis C crónica documentada virológica, bioquímica e histológicamente. Seis meses después de finalizar el tratamiento, se evaluó la respuesta bioquímica y virológica sostenida así como la mejora histológica.

En los pacientes en recaída (M23136; N=99), se observó un aumento de 10 veces (del 4% al 43%; $p < 0,01$), estadísticamente significativo, en la respuesta sostenida virológica y bioquímica. El perfil favorable de la terapia de combinación se reflejó también en las tasas de respuesta relativas en función del genotipo del VHC o a de la carga viral basal. La tasa de respuesta sostenida en el brazo de la combinación en pacientes con genotipo-1 del VHC fue del 28% vs. 0% en la monoterapia con interferón; en aquellos con genotipo no-1 la tasa de respuesta fue del 58% vs. 8%, respectivamente. Además, la mejoría histológica favoreció a la terapia de combinación. En un pequeño estudio publicado en el que se administró interferón alfa-2a (3 MUI 3 veces a la semana) con ribavirina a pacientes no tratados (N=40), se notificaron resultados favorables de apoyo (monoterapia vs combinación; 6% vs 48%, $p < 0,04$).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La ribavirina se absorbe rápidamente tras la administración oral de una dosis única de Copegus (mediana de T_{max} = 1-2 horas). La semivida de eliminación media de ribavirina tras dosis únicas de Copegus oscila entre 140 a 160 horas. Datos de la literatura sobre ribavirina, indican que su absorción es amplia, excretándose por las heces en torno al 10% de una dosis radiomarcada. Sin embargo, la biodisponibilidad absoluta es aproximadamente del 45-65 %, lo que aparentemente se debe, a la existencia de metabolismo de primer paso. Tras dosis únicas de 200-1200 miligramos existe aproximadamente una relación lineal entre la dosis y el AUC_{tr} . El aclaramiento oral aparente medio de ribavirina tras dosis únicas de 600 miligramos de Copegus oscila desde 22 a 29 litros/hora. Tras la administración de Copegus el volumen de distribución es de unos 4500 litros. La ribavirina no se une a las proteínas plasmáticas.

Tras la administración de dosis orales únicas de Copegus, se ha observado una elevada variabilidad en la farmacocinética inter e intraindividual de la ribavirina (variabilidad intraindividual de $\leq 25\%$ tanto

en el AUC como en la C_{max}), que puede deberse al amplio metabolismo de primer paso y a su distribución dentro y fuera del compartimento vascular.

El estudio más completo sobre el transporte de la ribavirina en los compartimentos no plasmáticos se ha realizado en los hematíes, identificándose que tiene lugar fundamentalmente a través de un transportador de nucleósidos equilibrador de tipo e_s . Este tipo de transportador se encuentra presente virtualmente en todos los tipos celulares y podría ser la causa del elevado volumen de distribución de la ribavirina. La relación entre las concentraciones de ribavirina en sangre completa: plasma es de aproximadamente 60:1, encontrándose el exceso de ribavirina en sangre completa en forma de nucleótidos de ribavirina aislados en los eritrocitos.

La ribavirina cuenta con dos vías metabólicas: 1) una vía de fosforilación reversible, 2) una vía de degradación, que implica la derrribosilación y la hidrólisis de la amida para producir un metabolito triazol carboxiácido. Tanto la ribavirina como sus metabolitos triazol carboxamida y ácido triazol carboxílico se excretan por vía renal.

En base a los datos de la literatura, tras administración repetida, la ribavirina se acumula ampliamente en el plasma, siendo la relación del AUC_{12h} 6 veces mayor tras dosis múltiples que tras dosis únicas. Tras la administración oral de 600 miligramos dos veces al día, el estado estacionario se alcanzó en unas 4 semanas, obteniéndose una concentración plasmática media en estado estacionario de unos 2200 ng/ml. Tras interrumpir el tratamiento la semivida fue de aproximadamente 300 horas, reflejando probablemente una lenta eliminación desde los compartimentos no plasmáticos.

Efecto de los alimentos: La biodisponibilidad de una dosis oral única de 600 miligramos de Copegus aumentó con la administración conjunta de una comida rica en grasas. Los parámetros de exposición de la ribavirina de $AUC_{(0-192h)}$ y C_{max} aumentaron en un 42 % y 66%, respectivamente, cuando Copegus se tomó con un desayuno rico en grasas comparado con cuando se tomó en ayunas. Se desconoce la importancia clínica de los resultados de este estudio de dosis única. La exposición de ribavirina tras dosis múltiples cuando se administró con alimentos fue comparable en pacientes que recibieron peginterferón alfa-2a y Copegus e interferón alfa-2b y ribavirina. Con el fin de alcanzar concentraciones plasmáticas óptimas de ribavirina, se recomienda tomar ribavirina con alimentos.

Función renal: En pacientes con insuficiencia renal la administración de dosis únicas de ribavirina produjo una alteración de la farmacocinética (aumento del AUC_{if} y de la C_{max}) en comparación con los sujetos control cuyo aclaramiento de creatinina era mayor de 90 ml/minuto. El aclaramiento de ribavirina está sustancialmente reducido en pacientes con creatinina sérica >2 mg/dl o aclaramiento de creatinina <50 ml/min. Hay datos insuficientes sobre la seguridad y eficacia de ribavirina en tales pacientes para apoyar recomendaciones para el ajuste de dosis. Las concentraciones plasmáticas de ribavirina permanecen esencialmente invariables tras la hemodiálisis.

Función hepática: La farmacocinética de la ribavirina tras dosis únicas es similar en los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (clasificación de Child-Pugh A, B o C) y en los controles sanos.

Uso en pacientes mayores de 65 años de edad: No se han efectuado evaluaciones farmacocinéticas específicas en sujetos de edad avanzada. Sin embargo, en un estudio publicado de farmacocinética poblacional, la edad no fue un factor clave en la cinética de la ribavirina; el factor determinante fue la función renal.

Pacientes menores de 18 años de edad: No se han evaluado las propiedades farmacocinéticas de la ribavirina en pacientes menores de 18 años de edad. Copegus en combinación con peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a solamente está indicado para el tratamiento de la hepatitis C crónica en los pacientes de 18 ó más años de edad.

Farmacocinética poblacional: Se realizó un análisis farmacocinético poblacional utilizando los valores de concentración plasmática obtenidos de cinco ensayos clínicos. Mientras que el peso corporal y la raza resultaron ser covariables estadísticamente significativas en el modelo de

aclaramiento, sólo el efecto del peso corporal resultó clínicamente significativo. El aclaramiento se incrementó en función del peso corporal y se calculó que variaba de 17,7 a 24,8 l/h en un rango de peso de 44 a 155 Kg. El aclaramiento de creatinina (de un nivel tan bajo como 34 ml/min) no afectó al aclaramiento de ribavirina.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En todas las especies animales en las que se han realizado estudios apropiados, la ribavirina es embriotóxica y/o teratogénica a dosis muy por debajo de la dosis humana recomendada. Se han evidenciado malformaciones de cráneo, paladar, ojos, mandíbula, miembros, esqueleto y tracto gastrointestinal. La incidencia y gravedad de los efectos teratogénicos aumentaron con la elevación de la dosis del fármaco. Se redujo la supervivencia de los fetos y de las crías.

Los eritrocitos constituyen la diana principal de la toxicidad ocasionada por la ribavirina en los estudios en animales, incluyendo estudios en perros y monos. Se produce anemia poco después del comienzo del tratamiento, pero revierte rápidamente al cesar éste. La anemia hipoplásica sólo se observó en el estudio subcrónico en ratas a dosis altas de 160 miligramos/kg/día.

En los estudios de toxicidad a dosis repetidas de ribavirina en roedores y perros y transitoriamente en monos a los que se administró ribavirina en el estudio subcrónico se observaron recuentos reducidos de leucocitos y/o linfocitos. Los estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratas mostraron depleción tímica linfóide y/o depleción de áreas timo-dependientes del bazo (lámina linfóide periarteriole, pulpa blanca) y de los ganglios linfáticos mesentéricos. Tras la administración de dosis repetidas de ribavirina a perros, se observó aumento de la dilatación/necrosis de las criptas intestinales del duodeno, así como inflamación crónica del intestino delgado y ulceración del íleon.

En los estudios a dosis repetidas en ratón para investigar efectos testiculares y sobre el esperma inducidos por la ribavirina se produjeron alteraciones del esperma a dosis por debajo de las dosis terapéuticas. Una vez finalizado el tratamiento se observó que la toxicidad testicular inducida por la ribavirina desaparecía prácticamente en su totalidad en uno o dos ciclos de espermatogénesis.

Los estudios de genotoxicidad han demostrado que la ribavirina ejerce una cierta actividad genotóxica. La ribavirina fue activa en un Ensayo de Transformación *in vitro* y se observó actividad genotóxica en el ensayo de micronúcleos de ratón *in vivo*. Un ensayo letal dominante en ratas fue negativo, lo que indica que si se producen mutaciones en la rata no se transmiten a través de los gametos masculinos. La ribavirina es un posible carcinógeno humano.

La administración de ribavirina y peginterferón alfa-2a en combinación no produjo ninguna toxicidad inesperada en monos. La principal alteración relacionada con el tratamiento fue una anemia de grado leve a moderado reversible, de gravedad superior a la producida por cada principio activo por separado.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Almidón de maíz pregelatinizado
Glicolato sódico de almidón de patata (tipo A)
Celulosa microcristalina (E460)
Almidón de maíz
Estearato de magnesio (E572)

Cubierta pelicular:

Hipromelosa
Talco

Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Óxido de hierro rojo (E172)
Etilcelulosa en dispersión acuosa
Triacetina

Copy from GRASS

PI2009-68196

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

4 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Copegus se suministra en frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) con tapón de rosca de polipropileno a prueba de niños, conteniendo 28, 42, 112 ó 168 comprimidos. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ROCHE FARMA, S.A.
C/ Eucalipto, nº 33
28016 Madrid

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

65.096

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

13 de Septiembre del 2002
30 de Noviembre del 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:

Septiembre 2009