

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Coregus 200 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 200 mg ριμπαβιρίνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Ανοιχτό ροζ, επίπεδο, ωοειδούς σχήματος επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (με την ένδειξη RIB 200 στη μία πλευρά και ROCHE στην άλλη).

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Coregus ενδείκνυται για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C και θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο ως μέρος σχήματος συνδυασμού με πεγκιντερφερόνη άλφα-2α ή με ιντερφερόνη άλφα-2α.

Το Coregus δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία.

Ο συνδυασμός του Coregus με πεγκιντερφερόνη άλφα-2α ή ιντερφερόνη άλφα-2α ενδείκνυται σε ενήλικες ασθενείς με θετικό HCV-RNA ορού, συμπεριλαμβανομένων και των ασθενών με αντιρροπούμενη κίρρωση (βλ. παράγραφο 4.4). Ο συνδυασμός με πεγκιντερφερόνη άλφα-2α ενδείκνυται επίσης σε ασθενείς με κλινικά σταθεροποιημένη συν-λοίμωξη HIV, συμπεριλαμβανομένων ασθενών με αντιρροπούμενη κίρρωση (βλ. παράγραφο 4.3). Το Coregus, σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2α, ενδείκνυται σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς και ασθενείς που έχουν αποτύχει σε προηγούμενη θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα (πεγκυλιωμένη ή μη πεγκυλιωμένη) ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη.

Παράκληση όπως ανατρέξετε και στην Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) της πεγκιντερφερόνης άλφα-2α ή της ιντερφερόνης άλφα-2α για συνταγογραφικές πληροφορίες ειδικές για κάθε ένα από αυτά τα προϊόντα.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά και να συνεχίζεται κάτω από την παρακολούθηση γιατρού που διαθέτει εμπειρία στην αντιμετώπιση της χρόνιας ηπατίτιδας C.

Τρόπος Χορήγησης

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Coregus χορηγούνται από το στόμα σε δύο διαιρημένες δόσεις με το φαγητό (πρωί και βράδυ). Λόγω της ενδεχόμενης τερατογένεσης της ριμπαβιρίνης τα δισκία δεν θα πρέπει να θραύονται ή να συνθλίβονται.

Δοσολογία

Το Coregus χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2α ή ιντερφερόνη άλφα-2α. Η ακριβής δόση και η διάρκεια της θεραπείας εξαρτώνται από το χρησιμοποιούμενο προϊόν ιντερφερόνης.

Παρακαλείστε όπως ανατρέξετε στην Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) της πεγκιντερφερόνης άλφα-2α ή της ιντερφερόνης άλφα-2α για περαιτέρω πληροφορίες ως προς τη δοσολογία και τη διάρκεια της θεραπείας στις περιπτώσεις όπου το Coregus πρόκειται να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με ένα από αυτά τα προϊόντα.

Δοσολογία σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2α:

Χορηγούμενη δόση

Η συνιστώμενη δόση του Coregus σε συνδυασμό με ενέσιμο διάλυμα πεγκιντερφερόνης άλφα-2α εξαρτάται από τον γονότυπο του ιού και το σωματικό βάρος του ασθενούς (βλέπε Πίνακα 1).

Διάρκεια θεραπείας

Η διάρκεια της θεραπείας συνδυασμού με πεγκιντερφερόνη άλφα-2α εξαρτάται από τον ιικό γονότυπο. Ασθενείς που έχουν μολυνθεί με ιό ηπατίτιδας C (HCV) γονότυπου 1 οι οποίοι έχουν ανιχνεύσιμο HCV RNA την 4^η εβδομάδα ανεξαρτήτως ιικού φορτίου πριν από την έναρξη της αγωγής, θα πρέπει να λάβουν 48 εβδομάδες θεραπείας.

Χορήγηση θεραπευτικής αγωγής για 24 εβδομάδες μπορεί να ληφθεί υπόψη σε ασθενείς με

- γονότυπο 1 με χαμηλό ιικό φορτίο (LVL) (≤ 800.000 IU/ml) πριν από την έναρξη της αγωγής ή
- γονότυπο 4

οι οποίοι επιτυγχάνουν μη ανιχνεύσιμο HCV RNA την 4^η εβδομάδα το οποίο παραμένει μη ανιχνεύσιμο την εβδομάδα 24. Ωστόσο, συνολική διάρκεια αγωγής 24 εβδομάδων μπορεί να συσχετισθεί με υψηλότερο κίνδυνο υποτροπής απ' ό,τι με διάρκεια θεραπείας 48 εβδομάδων (βλ. παράγραφο 5.1). Σ' αυτούς τους ασθενείς, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η ανεκτικότητα της θεραπείας συνδυασμού και επιπρόσθετοι προγνωστικοί παράγοντες όπως ο βαθμός ίνωσης προτού ληφθεί απόφαση σχετικά με την διάρκεια της θεραπείας. Η περικοπή της διάρκειας θεραπείας σε ασθενείς με γονότυπο 1 και υψηλό ιικό φορτίο (HVL) (>800.000 IU/ml) πριν από την έναρξη της αγωγής οι οποίοι επιτυγχάνουν μη ανιχνεύσιμο HCV RNA την 4^η εβδομάδα και το οποίο παραμένει μη ανιχνεύσιμο την εβδομάδα 24, θα πρέπει να εξετάζεται με ακόμη μεγαλύτερη προσοχή καθώς τα περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν ότι αυτό μπορεί να έχει σημαντική αρνητική επίδραση στην παραμένουσα ιολογική ανταπόκριση.

Ασθενείς που έχουν μολυνθεί με ιό ηπατίτιδας C γονότυπου 2 ή 3 και έχουν ανιχνεύσιμο HCV RNA την 4^η εβδομάδα, ανεξαρτήτως του ιικού φορτίου πριν από την έναρξη της αγωγής, θα πρέπει να λάβουν 24 εβδομάδες θεραπείας. Χορήγηση θεραπευτικής αγωγής μόνο για 16 εβδομάδες μπορεί να ληφθεί υπόψη σε ασθενείς με γονότυπο 2 ή 3 με χαμηλό ιικό φορτίο (LVL) (≤ 800.000 IU/ml) πριν από την έναρξη της αγωγής, οι οποίοι επιτυγχάνουν μη ανιχνεύσιμο HCV RNA την 4^η εβδομάδα και διατηρούν μη ανιχνεύσιμο HCV RNA την 16^η εβδομάδα. Συνολικά 16 εβδομάδες θεραπείας μπορεί να συσχετισθεί με χαμηλότερη πιθανότητα ανταπόκρισης και συσχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο υποτροπής απ' ό,τι η θεραπεία διάρκειας 24 εβδομάδων (βλ. παράγραφο 5.1). Σ' αυτούς τους ασθενείς, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η ανεκτικότητα της θεραπείας συνδυασμού και η παρουσία επιπρόσθετων κλινικών ή προγνωστικών παραγόντων όπως ο βαθμός ίνωσης όταν εξετάζονται αποκλίσεις από την καθιερωμένη διάρκεια θεραπείας 24 εβδομάδων. Η περικοπή της διάρκειας θεραπείας σε ασθενείς με γονότυπο 2 ή 3 και υψηλό ιικό φορτίο (HVL) (>800.000 IU/ml) πριν από την έναρξη της αγωγής οι οποίοι επιτυγχάνουν μη ανιχνεύσιμο HCV RNA την 4^η εβδομάδα, θα πρέπει να εξετάζεται με ακόμη μεγαλύτερη προσοχή καθώς

αυτό μπορεί να έχει σημαντική αρνητική επίδραση στην παραμένουσα ιολογική ανταπόκριση (βλ. Πίνακα 1).

Είναι περιορισμένα τα δεδομένα για ασθενείς με γονότυπο 5 ή 6. Ως εκ τούτου, συνιστάται θεραπεία συνδυασμού με 1000/1200mg ριμπαβιρίνης για 48 εβδομάδες.

Πίνακας 1: Δοσολογικές Συστάσεις του Coregus για Θεραπεία Συνδυασμού με Πεγκιντερφερόνη άλφα -2α για Ασθενείς με λοίμωξη HCV			
Γονότυπος	Ημερήσια Δόση Coregus	Διάρκεια θεραπείας	Αριθμός δισκίων 200/400 mg
Γονότυπος 1 LVL με RVR*	<75 kg = 1000 mg ≥75 kg = 1200 mg	24 εβδομάδες ή 48 εβδομάδες	5 x 200 mg (2 το πρωί, 3 το βράδυ) 6 x 200 mg (3 το πρωί, 3 το βράδυ)
Γονότυπος 1 HVL με RVR*	<75 kg = 1000 mg ≥75 kg = 1200 mg	48 εβδομάδες	5 x 200 mg (2 το πρωί, 3 το βράδυ) 6 x 200 mg (3 το πρωί, 3 το βράδυ)
Γονότυπος 4 με RVR*	<75 kg = 1000 mg ≥75 kg = 1200 mg	24 εβδομάδες ή 48 εβδομάδες	5 x 200 mg (2 το πρωί, 3 το βράδυ) 6 x 200 mg (3 το πρωί, 3 το βράδυ)
Γονότυπος 1 ή 4 χωρίς RVR*	<75 kg = 1000 mg ≥75 kg = 1200 mg	48 εβδομάδες	5 x 200 mg (2 το πρωί, 3 το βράδυ) 6 x 200 mg (3 το πρωί, 3 το βράδυ)
Γονότυπος 2 ή 3 LVL με RVR**	800 mg ^(a)	16 εβδομάδες ^(a) ή 24 εβδομάδες	4 x 200 mg (2 το πρωί, 2 το βράδυ) ή 2 x 400 mg (1 το πρωί, 1 το βράδυ)
Γονότυπος 2 ή 3 HVL με RVR**	800 mg	24 εβδομάδες	4 x 200 mg (2 το πρωί, 2 το βράδυ) ή 2 x 400 mg (1 το πρωί, 1 το βράδυ)
Γονότυπος 2 ή 3 χωρίς RVR**	800 mg	24 εβδομάδες	4 x 200 mg (2 το πρωί, 2 το βράδυ) ή 2 x 400 mg (1 το πρωί, 1 το βράδυ)

*RVR = ταχεία ιική ανταπόκριση (μη ανιχνεύσιμο HCV RNA) την 4^η εβδομάδα και μη ανιχνεύσιμο HCV RNA την 24^η εβδομάδα

**RVR = ταχεία ιική ανταπόκριση (μη ανιχνεύσιμο HCV RNA) την 4^η εβδομάδα

LVL = ≤800.000 IU/ml, HVL =>800.000IU/ml

^(a) Δεν είναι προς το παρόν σαφές εάν μια υψηλότερη δόση ριμπαβιρίνης (π.χ. 1000/1200 mg/ημέρα με βάση το σωματικό βάρος) οδηγεί σε υψηλότερα ποσοστά SVR από ότι δόση 800 mg/ημέρα, όταν η θεραπεία μειώνεται σε 16 εβδομάδες.

Η τελική κλινική επίδραση της περικοπής της αρχικής θεραπείας σε 16 εβδομάδες αντί των 24 εβδομάδων είναι άγνωστη, λαμβάνοντας υπόψη την ανάγκη επαναθεραπείας μη-ανταποκριθέντων ασθενών και ασθενών που έχουν υποτροπιάσει.

Χρόνια Ηπατίτιδα C – ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία

Η συνιστώμενη δόση του Coregus σε συνδυασμό με 180 μικρογραμμάρια πεγκιντερφερόνης άλφα-2α μια φορά την εβδομάδα, είναι 1000mg ημερησίως ή 1200mg ημερησίως για ασθενείς με βάρος < 75 κιλών και ≥ 75 κιλών, αντίστοιχα, ανεξάρτητα από το γονότυπο.

Οι ασθενείς με ανιχνεύσιμο ιό την 12^η εβδομάδα θα πρέπει να διακόψουν τη θεραπεία. Η συνιστώμενη συνολική διάρκεια θεραπείας είναι 48 εβδομάδες. Σε ασθενείς που έχουν μολυνθεί με ιό γονότυπου 1 και οι οποίοι δεν έχουν ανταποκριθεί σε προηγούμενη θεραπεία με πεγκιντερφερόνη και ριμπαβιρίνη η συνιστώμενη συνολική διάρκεια θεραπείας είναι 72 εβδομάδες (βλ. παράγραφο 5.1).

HIV-HCV συν-λοίμωξη

Η συνιστώμενη δοσολογία του Coregus σε συνδυασμό με 180 μικρογραμμάρια πεγκιντερφερόνης άλφα-2α μια φορά την εβδομάδα είναι 800 χιλιοστόγραμμα, ημερησίως για 48 εβδομάδες, έχει ως ακολούθως:

- ασθενείς μολυσμένοι με HCV γονότυπου 1 <75 kg: 1000 mg ημερησίως
- ασθενείς μολυσμένοι με HCV γονότυπου 1 ≥75 kg: 1200 mg ημερησίως
- ασθενείς μολυσμένοι με HCV γονότυπου εκτός του 1 θα πρέπει να λαμβάνουν 800 mg ημερησίως

Η διάρκεια της θεραπείας μικρότερης των 48 εβδομάδων δεν έχει μελετηθεί επαρκώς.

Δυνατότητα πρόβλεψης ανταπόκρισης και μη ανταπόκρισης-πρωτοθεραπευόμενων ασθενών

Η πρώιμη απόκριση στην θεραπεία, εκτιμώμενη κατά την 12^η εβδομάδα ως μείωση του ιικού φορτίου κατά 2 λογάριθμους ή μη ανίχνευση πλέον του HCV RNA, έχει φανεί ως προγνωστική ένδειξη παρατεταμένης απόκρισης (βλέπε Πίνακα 2).

Πίνακας 2. Προγνωστική Αξία Ιολογικής Απόκρισης την Εβδομάδα 12 με το συνιστώμενο Δοσολογικό Σχήμα κατά τη διάρκεια Θεραπείας Συνδυασμού Coregus με πεγκιντερφερόνη						
Γονότυπος	Αρνητική			Θετική		
	Μη απόκριση κατά την εβδομάδα 12	Μη παραμένουσα απόκριση	Προγνωστική αξία	Απόκριση κατά την εβδομάδα 12	Παραμένουσα απόκριση	Προγνωστική αξία
Γονότυπος 1 (N=569)	102	97	95% (97/102)	467	271	58% (271/467)
Γονότυπος 2 και 3 (N=96)	3	3	100% (3/3)	93	81	87% (81/93)

Μια παρόμοια αρνητική προγνωστική αξία έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με συν-λοίμωξη HIV-HCV που λάμβαναν μονοθεραπεία με πεγκιντερφερόνη άλφα-2α ή θεραπεία συνδυασμού αυτής με ριμπαβιρίνη (100% (130/130) ή 98% (83/85), αντιστοιχώς). Παρατηρήθηκαν θετικές προγνωστικές αξίες 45% (50/110) και 70% (59/84) σε ασθενείς με συν-λοίμωξη HIV-HCV με γονότυπο 1 και γονότυπο 2/3, οι οποίοι λάμβαναν θεραπεία συνδυασμού.

Δυνατότητα πρόβλεψης ανταπόκρισης και μη ανταπόκρισης ασθενών που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία

Σε μη ανταποκριθέντες ασθενείς στους οποίους επαναχορηγήθηκε αγωγή για 48 ή 72 εβδομάδες, η ιική καταστολή τη 12^η εβδομάδα (μη ανιχνεύσιμο HCV RNA οριζόμενο ως <50 IU/ml) έχει αποδειχθεί ότι είναι παράγοντας πρόβλεψης παραμένουσας ιολογικής ανταπόκρισης. Οι πιθανότητες μη επίτευξης παραμένουσας ιολογικής ανταπόκρισης με 48 ή 72 εβδομάδες θεραπείας αν η ιική καταστολή δεν επιτεύχθηκε τη 12^η εβδομάδα ήταν 96% (363 στους 380) και 96% (324 στους 339), αντίστοιχα. Οι πιθανότητες επίτευξης παραμένουσας ιολογικής ανταπόκρισης με 48 ή 72 εβδομάδες θεραπείας αν η ιική καταστολή είχε επιτευχθεί τη 12^η εβδομάδα ήταν 35% (20 στους 57) και 57% (57 στους 100), αντίστοιχα.

Δοσολογία σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2α:

Χορηγούμενη δόση

Η συνιστώμενη δόση του Coregus σε συνδυασμό με ενέσιμο διάλυμα ιντερφερόνης άλφα-2α, εξαρτάται από το σωματικό βάρος του ασθενούς (βλέπε Πίνακα 3).

Διάρκεια θεραπείας

Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία συνδυασμού με ιντερφερόνη άλφα-2α για τουλάχιστον έξι μήνες. Ασθενείς με λοιμώξεις από HCV γονότυπου 1, πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία συνδυασμού διάρκειας 48 εβδομάδων. Σε ασθενείς με λοίμωξη από HCV άλλων γονότυπων, η απόφαση για την παράταση της διάρκειας της θεραπείας στις 48 εβδομάδες πρέπει να βασίζεται σε άλλους προγνωστικούς παράγοντες (όπως υψηλό ιικό φορτίο πριν από την έναρξη της αγωγής, αρρεν φύλο, ηλικία > 40 έτη και ύπαρξη γεφυροποιού ίνωσης).

Βάρος ασθενούς (kg)	Ημερήσια δόση Coregus	Διάρκεια θεραπείας	Αριθμός δισκίων 200 mg
< 75	1.000 mg	24 ή 48 εβδομάδες	5 (2 το πρωί, 3 το βράδυ)
≥ 75	1.200 mg	24 ή 48 εβδομάδες	6 (3 το πρωί, 3 το βράδυ)

Τροποποίηση δοσολογίας λόγω ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Παράκληση όπως ανατρέξετε στην Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) της πεγκιντερφερόνης άλφα-2α ή της ιντερφερόνης άλφα-2α για περαιτέρω πληροφορίες ως προς την προσαρμογή της δόσης και τη διακοπή της αγωγής με οποιοδήποτε από αυτά τα προϊόντα.

Εάν εμφανιστούν σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις ή παθολογικές εργαστηριακές τιμές κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Coregus και πεγκιντερφερόνη άλφα-2α ή ιντερφερόνη άλφα-2α, τροποποιήστε τη δοσολογία κάθε φαρμάκου, μέχρις ότου υποχωρήσουν οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις. Κατά τις κλινικές δοκιμές διατυπώθηκαν κατευθυντήριες οδηγίες για την τροποποίηση της δόσης (βλέπε Πίνακα 4).

Εάν μετά την προσαρμογή της δόσης επιμένει η δυσανεξία, μπορεί να χρειαστεί η διακοπή της χορήγησης του Coregus ή του Coregus και της πεγκιντερφερόνης άλφα-2α ή της ιντερφερόνης άλφα-2α.

Εργαστηριακές Τιμές	Μειώστε μόνο τη δόση του Coregus σε 600 mg/ημέρα* εάν:	Διακόψτε το Coregus εάν**:
Αιμοσφαιρίνη σε ασθενείς χωρίς καρδιακή νόσο	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Αιμοσφαιρίνη: ασθενείς με ιστορικό σταθερής καρδιακής νόσου	μείωση της αιμοσφαιρίνης ≥ 2 g/dl κατά τη διάρκεια οποιασδήποτε περιόδου 4 εβδομάδων κατά τη διάρκεια της θεραπείας (οριστική μείωση δόσης)	< 12 g/dl παρά τη χορήγηση μειωμένης δόσης για 4 εβδομάδες

* Ασθενείς των οποίων η δόση του Coregus μειώνεται σε 600 mg ημερησίως λαμβάνουν ένα δισκίο 200 mg το πρωί και δύο δισκία 200 mg ή ένα δισκίο 400 mg το βράδυ.

** Εάν οι τιμές επανέλθουν στα φυσιολογικά όρια, το Coregus μπορεί να επαναχορηγηθεί σε δόση 600 mg ημερησίως που μπορεί κατόπιν να αυξηθεί σε 800 mg ημερησίως κατά την κρίση του θεράποντος ιατρού. Ωστόσο, δε συνιστάται επιστροφή σε υψηλότερες δόσεις.

Ειδικοί πληθυσμοί

Χρήση σε νεφρική δυσλειτουργία: Τα συνιστώμενα δοσολογικά σχήματα (προσαρμοσμένα με βάση το όριο σωματικού βάρους των 75 kg) της ριμπαβιρίνης οδηγούν σε σημαντικές αυξήσεις των συγκεντρώσεων της ριμπαβιρίνης στο πλάσμα σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για την ασφάλεια, αποτελεσματικότητα και φαρμακοκινητική της ριμπαβιρίνης σε ασθενείς με κρεατινίνη ορού >2 mg/dl ή κάθαρση κρεατινίνης < 50 ml/min, είτε υπό αιμοκάθαρση είτε όχι, τα οποία να τεκμηριώνουν ειδικές συστάσεις για προσαρμογές της δόσης (βλέπε παράγραφο 5.2). Έτσι, η ριμπαβιρίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται σ' αυτούς τους ασθενείς μόνο όταν θεωρείται ότι είναι απαραίτητο. Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινάει (ή να συνεχίζεται εάν εμφανιστεί νεφρική δυσλειτουργία όσο ο ασθενής υποβάλλεται σε θεραπεία) με εξαιρετική προσοχή και θα πρέπει να γίνεται εντατική παρακολούθηση των συγκεντρώσεων της αιμοσφαιρίνης και να εφαρμόζονται διορθωτικές ενέργειες εάν κρίνεται απαραίτητο, σε όλη την περίοδο της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Χρήση σε ηπατική δυσλειτουργία: Η ηπατική λειτουργία δεν επηρεάζει τη φαρμακοκινητική της ριμπαβιρίνης (βλέπε παράγραφο 5.2). Γι' αυτό δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Coregus σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Η χρήση πεγκιντερφερόνης άλφα-2α και ιντερφερόνης άλφα-2α αντενδείκνυται σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση και άλλες μορφές βαριάς ηπατικής δυσλειτουργίας.

Χρήση σε ηλικιωμένους ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών: Δεν φαίνεται να υπάρχει σημαντική, σχετιζόμενη με την ηλικία επίδραση στη φαρμακοκινητική της ριμπαβιρίνης. Ωστόσο, όπως και στους νεότερους ασθενείς, θα πρέπει να προσδιορίζεται η νεφρική λειτουργία πριν από τη χορήγηση του Coregus.

Χρήση σε ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 18 ετών: Η θεραπεία με Coregus δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους (ηλικίας μικρότερης των 18 ετών) λόγω ανεπαρκών δεδομένων για την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2α και ιντερφερόνη άλφα-2α. Είναι διαθέσιμα περιορισμένα μόνο στοιχεία ασφάλειας και αποτελεσματικότητας σε παιδιά και εφήβους (6-18 ετών) σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2α (βλέπε παράγραφο 5.1).

4.3 Αντενδείξεις

Βλέπε συνταγογραφικές πληροφορίες για την πεγκιντερφερόνη άλφα-2α ή την ιντερφερόνη άλφα-2α για αντενδείξεις που σχετίζονται με οποιοδήποτε από αυτά τα προϊόντα.

- υπερευαισθησία στη ριμπαβιρίνη ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- έγκυες γυναίκες (βλέπε παράγραφο 4.4). Η χορήγηση του Coregus δεν πρέπει να αρχίζει μέχρις ότου έχει ληφθεί αρνητικό αποτέλεσμα δοκιμασίας κύησης ακριβώς πριν από την έναρξη της θεραπείας.
- γυναίκες που θηλάζουν (βλέπε παράγραφο 4.6).
- ιστορικό σοβαρών προϋπαρχουσών καρδιακών νόσων, συμπεριλαμβανομένης ασταθούς ή μη ελεγχόμενης καρδιακής νόσου, τους προηγούμενους έξι μήνες.
- βαριά ηπατική δυσλειτουργία ή μη αντιρροπούμενη κίρρωση του ήπατος.
- αιμοσφαιρινοπάθειες (π.χ. μεσογειακή αναιμία, δρεπανοκυτταρική αναιμία)
- η έναρξη της πεγκιντερφερόνης άλφα-2α αντενδείκνυται σε ασθενείς με συν-λοίμωξη HIV-HCV οι οποίοι έχουν κίρρωση και βαθμολογία κατά Child-Pugh μεγαλύτερη ή ίση

με 6 εκτός εάν οφείλεται μόνο στην έμμεση υπερχολερυθριναιμία που προκαλείται από φάρμακα όπως αταζαναβίρη και ινδιναβίρη.

4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ψυχιατρικό και Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ): Έχουν παρατηρηθεί σοβαρά νευρολογικά συμβλήματα, ιδιαιτέρως κατάθλιψη, ιδεασμός αυτοκτονίας και απόπειρα αυτοκτονίας σε μερικούς ασθενείς κατά τη διάρκεια της θεραπείας συνδυασμού Coregus με πεγκιντερφερόνη άλφα-2α ή ιντερφερόνη άλφα-2α, και ακόμη και μετά τη διακοπή της θεραπείας κυρίως κατά τη διάρκεια της 6-μηνιαίας περιόδου παρακολούθησης. Άλλα νευρολογικά συμβλήματα συμπεριλαμβανομένης επιθετικής συμπεριφοράς (μερικές φορές στρεφόμενη σε άλλους όπως ιδεασμός ανθρωποκτονίας), διπολικών διαταραχών, μανίας), σύγχυσης και μεταβολών της διανοητικής κατάστασης, έχουν παρατηρηθεί με ιντερφερόνες άλφα. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για οποιαδήποτε σημεία ή συμπτώματα ψυχιατρικών διαταραχών. Αν εμφανιστούν τέτοια συμπτώματα, η πιθανή σοβαρότητα αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από το συνταγογράφο ιατρό και να εξετάζεται προσεκτικά η ανάγκη κατάλληλης θεραπευτικής αντιμετώπισης. Αν τα ψυχιατρικά συμπτώματα επιμένουν ή επιδεινώνονται, ή εξακριβώνεται ιδεασμός αυτοκτονίας, συνιστάται να διακόπτεται η θεραπεία με Coregus και πεγκιντερφερόνη άλφα-2α ή ιντερφερόνη άλφα-2α, και ο ασθενής να παρακολουθείται, με την απαραίτητη ψυχιατρική παρέμβαση.

Ασθενείς με ύπαρξη, ή ιστορικό σοβαρών ψυχιατρικών καταστάσεων: Αν η θεραπεία με Coregus σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2α ή ιντερφερόνη άλφα-2α κρίνεται απαραίτητη σε ασθενείς οι οποίοι έχουν σοβαρές ψυχιατρικές νόσους ή ιστορικό τέτοιων νόσων, η θεραπεία αυτή θα πρέπει να ξεκινά μόνο εφόσον έχει εξασφαλιστεί η κατάλληλη εξατομικευμένη διαγνωστική και θεραπευτική αντιμετώπιση της ψυχιατρικής κατάστασης.

Παράκληση όπως ανατρέξετε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για την πεγκιντερφερόνη άλφα-2α ή την ιντερφερόνη άλφα-2α για επιπρόσθετες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις για κάθε ένα από αυτά τα προϊόντα.

Σε όλους τους ασθενείς που συμπεριελήφθησαν στις μελέτες χρόνιας ηπατίτιδας C, έγινε προηγουμένως βιοψία ήπατος, αλλά σε ορισμένες περιπτώσεις (δηλ. ασθενείς με γονότυπο 2 ή 3), η θεραπεία μπορεί να είναι δυνατή χωρίς ιστολογική επιβεβαίωση. Θα πρέπει να συμβουλευθείτε τις τρέχουσες οδηγίες θεραπείας για το εάν απαιτείται βιοψία ήπατος πριν την έναρξη της θεραπείας.

Σε ασθενείς με φυσιολογικές τιμές ALT, η εξέλιξη της ίνωσης, μπορεί να συμβεί κατά μέσο όρο με πιο αργό ρυθμό από ότι σε ασθενείς με αυξημένες τιμές ALT. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη μαζί με άλλα κριτήρια όπως, ο γονότυπος HCV, η ηλικία, η παρουσία εξωηπατικών εκδηλώσεων, ο κίνδυνος μετάδοσης κλπ, τα οποία επηρεάζουν την απόφαση έναρξης θεραπείας ή όχι.

Κίνδυνος τερατογένεσης: Βλέπε παράγραφο 4.6.

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με ριμπαβιρίνη, ο γιατρός θα πρέπει να ενημερώσει λεπτομερώς τον ασθενή για τον κίνδυνο τερατογένεσης από τη ριμπαβιρίνη, την αναγκαιότητα αποτελεσματικής και συνεχούς αντισύλληψης, την πιθανότητα αποτυχίας των αντισυλληπτικών μεθόδων και τις πιθανές επιπτώσεις εάν συμβεί εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ριμπαβιρίνη. Για την εργαστηριακή παρακολούθηση της κήσης παρακαλούμε δείτε τους Εργαστηριακούς Ελέγχους.

Καρκινογένεση: Η ριμπαβιρίνη είναι μεταλλαξιογόνος σε μερικές *in vivo* και *in vitro* δοκιμασίες γενотоξικότητας. Δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο καρκινογόνου δράσης της ριμπαβιρίνης (βλέπε παράγραφο 5.3).

Αιμόλυση και Καρδιαγγειακό σύστημα: Μείωση των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης σε < 10 g/dl παρατηρήθηκε σε μέχρι και 15% των ασθενών που λάμβαναν 1000/1200 mg Coregus σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2α για 48 εβδομάδες και σε μέχρι και 19% των ασθενών που λάμβαναν Coregus σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2α. Όταν χορηγήθηκαν 800 mg Coregus σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2α για 24 εβδομάδες, ποσοστό 3% των ασθενών παρουσίασε μείωση των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης σε < 10 g/dl. Ο κίνδυνος ανάπτυξης αναιμίας είναι μεγαλύτερος στο γυναικείο πληθυσμό. Παρόλο που η ριμπαβιρίνη δεν έχει άμεσες επιδράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα, η σχετιζόμενη με Coregus αναιμία μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας ή επιδείνωση των συμπτωμάτων στεφανιαίας νόσου, ή και τα δύο. Έτσι, το Coregus θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με προϋπάρχουσα καρδιακή νόσο. Η κατάσταση της καρδιακής λειτουργίας θα πρέπει να εκτιμάται πριν από την έναρξη της θεραπείας και να παρακολουθείται κλινικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Εάν εμφανιστεί οποιαδήποτε επιδείνωση, διακόψτε τη θεραπεία (βλέπε παράγραφο 4.2). Θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά οι ασθενείς με ιστορικό συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, εμφράγματος του μυοκαρδίου, και/ή παλαιότερες ή υπάρχουσες διαταραχές του ρυθμού. Σε αυτούς τους ασθενείς με προϋπάρχουσες καρδιολογικές διαταραχές συνιστάται να γίνονται ηλεκτροκαρδιογραφήματα πριν και κατά τη διάρκεια της αγωγής. Οι καρδιακές αρρυθμίες (κυρίως υπερκοιλιακές) συνήθως ανταποκρίνονται στη συνήθη θεραπεία, αλλά μπορεί να απαιτηθεί διακοπή της αγωγής.

Πανκυτταροπενία και καταστολή του μυελού των οστών έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία να

συμβαίνουν μέσα σε 3 έως 7 εβδομάδες από τη χορήγηση πεγκιντερφερόνης και ριμπαβιρίνης ταυτόχρονα με αζαθειοπρίνη. Αυτή η μυελοτοξικότητα ήταν αναστρέψιμη μέσα σε 4 έως 6 εβδομάδες από τη διακοπή της αντικής θεραπείας για λοίμωξη HCV και συγχορήγησης αζαθειοπρίνης και δεν επαναλήφθηκε με την επαναπρόσληψη κάθε αγωγής ξεχωριστά (βλ. παράγραφο 4.5).

Η χρήση της θεραπείας συνδυασμού Coregus και πεγκιντερφερόνης άλφα-2α σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C οι οποίοι απέτυχαν σε προηγούμενη αγωγή δεν έχει μελετηθεί επαρκώς σε ασθενείς που διέκοψαν την προηγούμενη θεραπεία λόγω αιματολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι θεράποντες γιατροί αυτών των ασθενών θα πρέπει να σταθμίζουν προσεκτικά τους κινδύνους έναντι των ωφελειών της χορήγησης εκ νέου θεραπευτικής αγωγής.

Οξεία υπερευαισθησία: Εάν παρουσιαστεί κάποια οξεία αντίδραση υπερευαισθησίας (πχ. κνίδωση, αγγειοοίδημα, βρογχόσπασμος, αναφυλαξία), το Coregus θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και να ξεκινάει η κατάλληλη θεραπεία. Δεν απαιτείται διακοπή της θεραπείας όταν εμφανισθούν παροδικά εξανθήματα.

Ηπατική λειτουργία: Σε ασθενείς που παρουσιάζουν ενδείξεις έκπτωσης της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας, θα πρέπει να διακόπτεται το Coregus σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2α ή ιντερφερόνη άλφα-2α. Όταν η αύξηση των επιπέδων της ALT είναι προοδευτική και κλινικά σημαντική, παρά τη μείωση της δόσης ή όταν η αύξηση συνοδεύεται από αύξηση της άμεσης χολερυθρίνης, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται.

Νεφρική δυσλειτουργία: Η φαρμακοκινητική της ριμπαβιρίνης μεταβάλλεται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία λόγω της μείωσης της φαινόμενης κάθαρσης σε αυτούς τους ασθενείς. Έτσι, συνιστάται αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας σε όλους τους ασθενείς πριν από την έναρξη του Coregus, κατά προτίμηση με εκτίμηση της κάθαρσης κρεατινίνης. Στο συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα διαπιστώθηκαν σημαντικές αυξήσεις των συγκεντρώσεων της ριμπαβιρίνης στο πλάσμα σε ασθενείς με κρεατινίνη ορού > 2 mg/dl ή με κάθαρση κρεατινίνης < 50 ml/min. Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για την ασφάλεια, την

αποτελεσματικότητα και φαρμακοκινητική του Coregus σε τέτοιους ασθενείς τα οποία να τεκμηριώνουν ειδικές συστάσεις για προσαρμογές της δόσης (βλέπε παράγραφο 5.2). Η θεραπεία με Coregus δεν θα πρέπει να ξεκινάει (ή να συνεχίζεται αν η νεφρική δυσλειτουργία εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας) σε αυτούς τους ασθενείς, είτε κάνουν αιμοκάθαρση είτε όχι, εκτός εάν θεωρείται ότι είναι απαραίτητο. Απαιτείται εξαιρετική προσοχή. Οι συγκεντρώσεις της αιμοσφαιρίνης θα πρέπει να παρακολουθούνται εντατικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας και θα πρέπει να εφαρμόζονται διορθωτικές ενέργειες εφόσον κριθεί απαραίτητο (βλέπε παράγραφο 4.2).

Οφθαλμικές μεταβολές: Το Coregus χρησιμοποιείται σε θεραπεία συνδυασμού με ιντερφερόνες άλφα. Σε σπάνιες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί αμφιβληστροειδοπάθεια συμπεριλαμβανομένων αιμορραγιών του αμφιβληστροειδούς, βαμβάκοειδείς κηλίδες, οίδημα της οπτικής θηλής, οπτική νευροπάθεια και απόφραξη αρτηρίας ή φλέβας του αμφιβληστροειδούς με θεραπεία συνδυασμού με ιντερφερόνες άλφα, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε απώλεια της όρασης. Όλοι οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε οφθαλμολογική εξέταση πριν από την έναρξη της αγωγής. Οποιοσδήποτε ασθενής παραπονεθεί για μείωση ή απώλεια όρασης πρέπει να υποβληθεί αμέσως σε πλήρη οφθαλμολογική εξέταση. Οι ασθενείς με προϋπάρχουσες οφθαλμικές διαταραχές (π.χ. διαβητική ή υπερτασική αμφιβληστροειδοπάθεια) πρέπει να υποβάλλονται σε περιοδικές οφθαλμολογικές εξετάσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ιντερφερόνες άλφα. Η θεραπεία συνδυασμού με ιντερφερόνες άλφα θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που εμφανίζουν νέες ή επιδεινούμενες οφθαλμικές διαταραχές.

Μεταμόσχευση: Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της θεραπείας με πεγκιντερφερόνη άλφα-2α και Coregus δεν έχουν τεκμηριωθεί σε ασθενείς με μεταμόσχευση ήπατος και άλλες μεταμοσχεύσεις. Απορρίψιες ηπατικών και νεφρικών μοσχευμάτων έχουν αναφερθεί με πεγκιντερφερόνη άλφα-2α, μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με Coregus.

Συν-λοίμωξη HIV-HCV: Παρακαλείστε να διαβάσετε τις αντίστοιχες Περιλήψεις των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος των αντιρετροϊκών φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία πρέπει να λαμβάνονται συγχρόνως με τη θεραπεία της λοίμωξης HCV, για λόγους επίγνωσης καθώς και για την αντιμετώπιση των ειδικών τοξικοτήτων του κάθε προϊόντος και για την πιθανότητα υπερκαλυπτόμενων τοξικοτήτων με πεγκιντερφερόνη άλφα-2α με ή χωρίς ριμπαβιρίνη. Στη μελέτη NR15961, η συχνότητα εμφάνισης παγκρεατίτιδας και/ή γαλακτικής οξέωσης σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με σταβουδίνη και ιντερφερόνη με ή χωρίς ριμπαβιρίνη, ήταν 3% (12/398).

Ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C και συν-λοίμωξη από HIV που υποβάλλονται σε ισχυρή αντιρετροϊκή αγωγή (HAART) μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών (πχ. γαλακτική οξέωση, περιφερική νευροπάθεια, παγκρεατίτιδα).

Ασθενείς με συν-λοίμωξη και προχωρημένη κίρρωση οι οποίοι λαμβάνουν ισχυρή αντιρετροϊκή αγωγή (HAART) μπορεί επίσης να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ηπατικής αντιρρόπησης, και πιθανόν θανάτου, εάν λαμβάνουν αγωγή με Coregus σε συνδυασμό με ιντερφερόνες. Οι παράμετροι οι οποίες μπορεί να συσχετιστούν με ηπατική αντιρρόπηση σε κίρρωτικούς ασθενείς με συν-λοίμωξη πριν την έναρξη της αγωγής, περιλαμβάνουν: αυξημένη χολερυθρίνη ορρού, μειωμένη αιμοσφαιρίνη, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση ή μειωμένο αριθμό αιμοπεταλίων και θεραπεία με διδανοσίνη (ddI). Ως εκ τούτου, πρέπει να επιστάται η προσοχή όταν προστίθενται πεγκιντερφερόνη άλφα-2α και Coregus σε αγωγή HAART (βλέπε παράγραφο 4.5).

Η σύγχρονη χρήση ριμπαβιρίνης και ζιδοβουδίνης δε συνιστάται λόγω αυξημένου κινδύνου αναιμίας (βλ. παράγραφο 4.5).

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ασθενείς με συν-λοίμωξη θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα ηπατικής αντιρρόπησης (συμπεριλαμβανομένων ασκίτη, εγκεφαλοπάθειας, κίρρωσης αιμορραγίας, έκπτωσης ηπατικής συνθετικής λειτουργίας, π.χ. βαθμολογία κατά Child-Pugh 7 ή μεγαλύτερη). Η βαθμολογία κατά Child-Pugh μπορεί να επηρεαστεί από παράγοντες που σχετίζονται με τη θεραπεία (όπως έμμεση υπερχολερυθριναιμία, μειωμένη λευκοματίνη) και οι οποίοι δεν οφείλονται απαραίτητα στην ηπατική αντιρρόπηση. Η θεραπεία Coregus σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2α ή ιντερφερόνη άλφα-2α θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως σε ασθενείς με ηπατική αντιρρόπηση.

Η συγχορήγηση Coregus και διδανοσίνης δε συνιστάται λόγω του κινδύνου μιτοχονδριακής τοξικότητας (βλ. παράγραφο 4.5). Επιπροσθέτως, η συγχορήγηση Coregus και σταβουντίνης θα πρέπει να αποφεύγεται για τον περιορισμό του κινδύνου αλληλεπικαλυπτόμενης μιτοχονδριακής τοξικότητας.

Εργαστηριακοί έλεγχοι: Πριν από την έναρξη της θεραπείας, πρέπει να διεξάγονται οι κλασικές αιματολογικές εξετάσεις και βιοχημικοί έλεγχοι (γενική αίματος και τύπος λευκών αιμοσφαιρίων, αριθμός αιμοπεταλίων, ηλεκτρολύτες, κρεατινίνη ορού, δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας, ουρικό οξύ) σε όλους τους ασθενείς. Αποδεκτές αρχικές τιμές πριν από την έναρξη του Coregus σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2α ή ιντερφερόνη άλφα-2α που μπορούν να θεωρηθούν ως κατευθυντήριες οδηγίες είναι:

Αιμοσφαιρίνη ≥ 12 g/dl (γυναίκες), ≥ 13 g/dl (άνδρες)

Αιμοπετάλια $\geq 90.000/\text{mm}^3$

Αριθμός ουδετερόφιλων $\geq 1.500/\text{mm}^3$

Σε ασθενείς με συν-λοίμωξη HIV-HCV, περιορισμένα στοιχεία αποτελεσματικότητας και ασφάλειας είναι διαθέσιμα σε άτομα με αριθμό κυττάρων CD4 μικρότερο των 200/μL. Κατά συνέπεια, απαιτείται προσοχή στη θεραπεία ασθενών με χαμηλό αριθμό κυττάρων CD4.

Πρέπει να διεξάγονται εργαστηριακοί έλεγχοι τις εβδομάδες 2 και 4 της θεραπείας, και κατόπιν περιοδικά ανάλογα με την κλινική εικόνα.

Για τις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία: Οι γυναίκες πρέπει να υποβάλλονται σε δοκιμασία κύησης κάθε μήνα κατά τη διάρκεια της θεραπείας καθώς και για 4 μήνες μετά από αυτή. Οι γυναίκες σύντροφοι των άρρενων ασθενών πρέπει να υποβάλλονται σε δοκιμασία κύησης κάθε μήνα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 7 μήνες μετά.

Το ουρικό οξύ μπορεί να αυξηθεί με το Coregus λόγω αιμόλυσης και έτσι, ασθενείς με σχετική προδιάθεση πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για ανάπτυξη ουρικής αρθρίτιδας.

Οδοντικές και περιοδοντικές διαταραχές: Έχουν αναφερθεί οδοντικές και περιοδοντικές διαταραχές, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε απώλεια δοντιών, σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία συνδυασμού Coregus και πεγκιντερφερόνη άλφα-2α. Επιπροσθέτως η ξηροστομία θα μπορούσε να έχει επιβλαβή επίδραση στα δόντια και τις στοματικές βλεννογόνους κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με συνδυασμό Coregus και πεγκιντερφερόνη άλφα-2α. Οι ασθενείς θα πρέπει να βουρτσίζουν πολύ καλά τα δόντια τους δύο φορές ημερησίως και να υποβάλλονται τακτικά σε οδοντιατρική εξέταση. Επιπροσθέτως, κάποιοι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν έμετο. Αν εμφανιστεί αυτή η αντίδραση, θα πρέπει να υποδεικνύεται στους ασθενείς, να ξεπλένουν πολύ καλά το στόμα τους κατόπιν τούτου.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπίδρασης με τη ριμπαβιρίνη σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2α και ιντερφερόνη άλφα-2β και αντιόξινα. Οι συγκεντρώσεις της ριμπαβιρίνης είναι παρόμοιες όταν χορηγείται μόνη ή ταυτόχρονα με ιντερφερόνη άλφα-2β ή πεγκιντερφερόνη άλφα-2α.

Οποιαδήποτε πιθανότητα αλληλεπιδράσεων μπορεί να επιμείνει για μέχρι και 2 μήνες (5 χρόνια ημιζωής για τη ριμπαβιρίνη) μετά τη διακοπή της θεραπείας με Coregus λόγω του μακρού χρόνου ημιζωής.

Αποτελέσματα *in vitro* μελετών στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν ηπατικά μικροσωματικά παρασκευάσματα ανθρώπου και αρουραίου δεν έδειξαν μεταβολισμό της ριμπαβιρίνης μέσω του ενζυμικού κυτοχρώματος P450. Η ριμπαβιρίνη δεν αναστέλλει τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450. Δεν υπάρχει ένδειξη από τις μελέτες τοξικότητας ότι η ριμπαβιρίνη επάγει τα ηπατικά ένζυμα. Παρόλα αυτά, υπάρχει μικρή πιθανότητα για αλληλεπιδράσεις εξαρτώμενες από το ενζυμικό σύστημα P450.

Αντιόξινα: Η βιοδιαθεσιμότητα 600 mg ριμπαβιρίνης μειώθηκε με συγχορήγηση με ένα αντιόξινο που περιείχε μαγνήσιο, αργίλιο και σιμεθικόνη. Η AUC_{0-∞} μειώθηκε κατά 14%. Είναι πιθανό η μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα σ'αυτή τη μελέτη να οφειλόταν σε καθυστερημένη διάβαση της ριμπαβιρίνης ή στο τροποποιημένο pH. Αυτή η αλληλεπίδραση δε θεωρείται κλινικά σημαντική.

Νουκλεοσιδικά ανάλογα: Η ριμπαβιρίνη έδειξε *in vitro* ότι αναστέλλει τη φωσφορυλίωση της ζιδοβουδίνης και της σταβουδίνης. Η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων, είναι άγνωστη. Ωστόσο, αυτά τα *in vitro* ευρήματα υποδηλώνουν την πιθανότητα η ταυτόχρονη χρήση του Coregus είτε με ζιδοβουδίνη είτε με σταβουδίνη να οδηγεί σε αυξημένη ιαμία του HIV στο πλάσμα. Για το λόγο αυτό, συνιστάται να παρακολουθούνται στενά τα επίπεδα του RNA του HIV στο πλάσμα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με Coregus ταυτόχρονα με οποιοδήποτε από τους δύο αυτούς παράγοντες. Εάν τα επίπεδα του RNA του HIV αυξηθούν, πρέπει να αναθεωρείται η χρήση του Coregus ταυτόχρονα με αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης.

Διδανοσίνη (ddI): Δεν συνιστάται σύγχρονη χορήγηση ριμπαβιρίνης και διδανοσίνης. Η έκθεση στη διδανοσίνη ή στον ενεργό μεταβολίτη αυτής (5'-τριφωσφορική διδεοξυαδενοσίνη) αυξάνεται *in vitro* όταν η διδανοσίνη συγχωρηγείται με ριμπαβιρίνη. Έχουν αναφερθεί περιστατικά ηπατικής ανεπάρκειας με μοιραία έκβαση, καθώς και περιφερική νευροπάθεια, παγκρεατίτιδα και συμπτωματική εμφάνιση αυξημένων επιπέδων γαλακτικού οξέος στο αίμα/γαλακτική οξέωση, με τη χρήση ριμπαβιρίνης.

Αζαθειοπρίνη: Η ριμπαβιρίνη, έχοντας ανασταλτική δράση στη μονοφωσφορική αφυδρογονάση της ινοσίνης, μπορεί να παρέμβει στο μεταβολισμό της αζαθειοπρίνης οδηγώντας ενδεχομένως σε μία συσσώρευση της μονοφωσφορικής 6-μεθυλοθειοϊνοσίνης (6-methylthioinosine monophosphate, 6-MTIMP), η οποία έχει συσχετισθεί με μυελοτοξικότητα σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με αζαθειοπρίνη. Η χρήση Coregus και πεγκιντερφερόνης άλφα-2α ταυτόχρονα με αζαθειοπρίνη πρέπει να αποφεύγεται. Σε μεμονωμένα περιστατικά στα οποία το όφελος της χορήγησης Coregus ταυτόχρονα με αζαθειοπρίνη δικαιολογεί τον δυνητικό κίνδυνο, συνιστάται η στενή αιματολογική παρακολούθηση να γίνεται κατά τη διάρκεια της συγχορήγησης με αζαθειοπρίνη για να προσδιορισθούν τα σημάδια της μυελοτοξικότητας, στα οποία πρέπει να σταματήσει η αγωγή με αυτά τα φάρμακα (βλ. παράγραφο 4.4).

Ασθενείς με συν-λοίμωξη HIV-HCV

Δεν παρατηρήθηκε εμφανής απόδειξη φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης σε 47 ασθενείς με

συν-λοίμωξη HIV-HCV οι οποίοι ολοκλήρωσαν μια φαρμακοκινητική υπομελέτη 12 εβδομάδων για να εξετάσουν τα αποτελέσματα της ριμπαβιρίνης στην ενδοκυττάρια φωσφορυλίωση κάποιων νουκλεοσιδικών αναστολέων ανάστροφης μεταγραφάσης (λαμβουδίνη και ζιδοβουδίνη ή σταβουδίνη). Ωστόσο, λόγω της υψηλής μεταβλητότητας τα διαστήματα εμπιστοσύνης ήταν αρκετά ευρεία. Η έκθεση της ριμπαβιρίνης στο πλάσμα δεν εμφανίστηκε να επηρεάζεται από τη σύγχρονη χορήγηση των νουκλεοσιδικών αναστολέων ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTIs),

Έχει αναφερθεί επιδείνωση της αναιμίας εξαιτίας της ριμπαβιρίνης όταν η ζιδοβουδίνη αποτελεί μέρος του σχήματος της αντιρετροϊκής αγωγής παρόλο που πρέπει να εξακριβωθεί ο ακριβής μηχανισμός. Η σύγχρονη χρήση ριμπαβιρίνης και ζιδοβουδίνης δε συνιστάται λόγω αυξημένου κινδύνου αναιμίας (βλ. παράγραφο 4.4). Θα πρέπει να εξετάζεται η αντικατάσταση της ζιδοβουδίνης με νέο σχήμα συνδυασμού αντιρετροϊκής αγωγής αν αυτό έχει ήδη καθιερωθεί. Αυτό θα ήταν ιδιαίτερα σημαντικό σε ασθενείς με γνωστό ιστορικό αναιμίας προκαλούμενης από τη ζιδοβουδίνη.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Προκλινικά στοιχεία: Έχει δειχθεί σημαντικό δυναμικό τερατογένεσης και εμβρυοκτονίας για τη ριμπαβιρίνη σε όλα τα ζωικά είδη στα οποία έχουν διενεργηθεί κατάλληλες μελέτες, σε δόσεις πολύ χαμηλότερες της συνιστώμενης δόσης στον άνθρωπο. Διαπιστώθηκαν δυσμορφίες του κρανίου, της υπερώας, των οφθαλμών, της σιαγόνας, των άκρων, του σκελετού και του γαστρεντερικού σωλήνα. Η συχνότητα εμφάνισης και η σοβαρότητα των τερατογόνων δράσεων αυξάνει με την κλιμάκωση της δόσης της ριμπαβιρίνης. Η επιβίωση των εμβρύων και των απογόνων μειώθηκε.

Γυναίκες ασθενείς: Το Coregus δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται από έγκυες γυναίκες (βλέπε παράγραφο 4.3 και βλέπε παράγραφο 4.4) Πρέπει να λαμβάνεται εξαιρετική προσοχή ώστε να αποφευχθεί η εγκυμοσύνη σε γυναίκες ασθενείς. Η θεραπεία με Coregus δε θα πρέπει να ξεκινάει μέχρις ότου ληφθεί αρνητικό αποτέλεσμα δοκιμασίας κύησης ακριβώς πριν από την έναρξη της θεραπείας. Οποιαδήποτε μέθοδος ελέγχου γεννήσεων μπορεί να αποτύχει. Για το λόγο αυτό, είναι άκρως σημαντικό γυναίκες οι οποίες δύνανται να τεκνοποιήσουν να χρησιμοποιούν κάποιο τύπο αποτελεσματικής αντισύλληψης, κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 4 μήνες αφότου έχει ολοκληρωθεί η θεραπεία. Κατά τη διάρκεια αυτού του διαστήματος θα πρέπει να γίνονται τακτικές δοκιμασίες εγκυμοσύνης σε μηνιαία βάση. Αν όντως συμβεί κύηση κατά τη διάρκεια της αγωγής ή κατά τους 4 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας, η ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται για το σημαντικό κίνδυνο τερατογένεσης που μπορεί να προκαλέσει η ριμπαβιρίνη στο έμβρυο.

Άρρενες ασθενείς και οι γυναίκες σύντροφοί τους: Απαιτείται εξαιρετική προσοχή ώστε να αποφευχθεί η εγκυμοσύνη σε συντρόφους άρρενων ασθενών που λαμβάνουν το Coregus. Η ριμπαβιρίνη συσσωρεύεται ενδοκυτταρίως και απομακρύνεται από τον οργανισμό πολύ αργά. Σε μελέτες σε πειραματόζωα, η ριμπαβιρίνη προκάλεσε αλλοιώσεις στο σπέρμα σε δόσεις μικρότερες από την κλινική δόση. Δεν είναι γνωστό εάν η ριμπαβιρίνη που περιέχεται στο σπέρμα θα ασκήσει την τερατογόνο δράση της μετά τη γονιμοποίηση του ωαρίου. Πρέπει επομένως, να συνιστάται στους άνδρες ασθενείς ή στις γυναίκες συντρόφους τους που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία να χρησιμοποιούν κάποιο τύπο αποτελεσματικής αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της αγωγής με Coregus και για 7 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Πριν την έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να διενεργείται δοκιμασία κύησης. Οι άνδρες των οποίων οι σύντροφοι είναι έγκυες θα πρέπει να χρησιμοποιούν προφυλακτικό για να ελαχιστοποιήσουν τη «μεταφορά» ριμπαβιρίνης στη σύντροφο.

Θηλασμός: Δεν είναι γνωστό εάν η ριμπαβιρίνη εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Λόγω του

δυναμικού ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε θηλάζοντα νεογνά, ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται πριν από την έναρξη της θεραπείας.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το Coregus δεν έχει καμία ή έχει αμελητέα επίδραση στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανών. Παρόλα αυτά, η πεγκιντερφερόνη άλφα-2α ή η ιντερφερόνη άλφα-2α που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με το Coregus μπορεί να έχουν κάποια επίδραση. Παρακαλείστε να ανατρέξετε στην ΠΧΠ της πεγκιντερφερόνης άλφα-2α ή της ιντερφερόνης άλφα-2α για περαιτέρω πληροφορίες.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Βλέπε τις συνταγογραφικές πληροφορίες για την πεγκιντερφερόνη άλφα-2α ή την ιντερφερόνη άλφα-2α για επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες καθενός από αυτά τα προϊόντα.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται σε ασθενείς που λαμβάνουν Coregus σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2α είναι βασικά οι ίδιες με αυτές που αναφέρονται με Coregus σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2α.

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Χρόνια ηπατίτιδα C

Οι συχνότερα αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες με Coregus σε συνδυασμό με 180 μg πεγκιντερφερόνη άλφα-2α ήταν ως επί το πλείστον ήπιες έως μέτριες σε βαρύτητα. Οι περισσότερες από αυτές ήταν αντιμετωπίσιμες χωρίς την ανάγκη διακοπής της θεραπείας.

Χρόνια ηπατίτιδα C σε ασθενείς μη ανταποκριθέντες σε προηγούμενη θεραπεία

Συνολικά, η εικόνα ασφάλειας του Coregus σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2α σε ασθενείς μη ανταποκριθέντες σε προηγούμενη θεραπεία ήταν παρόμοια με αυτή σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς. Σε μια κλινική δοκιμή μη ανταποκριθέντων ασθενών σε προηγούμενη θεραπεία με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2β/ ριμπαβιρίνη, στην οποία εκτέθηκαν ασθενείς σε 48 ή 72 εβδομάδες θεραπείας, η συχνότητα αποσύρσεων λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ή μη φυσιολογικών εργαστηριακών τιμών λόγω της θεραπείας με πεγκιντερφερόνη άλφα-2α και Coregus ήταν 6% και 7% αντίστοιχα, στο σκέλος θεραπείας των 48 εβδομάδων και 12% και 13% αντίστοιχα, στο σκέλος θεραπείας των 72 εβδομάδων. Ομοίως για ασθενείς με κίρρωση ή μετάπτωση προς κίρρωση, οι συχνότητες απόσυρσης από τη θεραπεία με πεγκιντερφερόνη άλφα-2α και Coregus ήταν υψηλότερες στα σκέλη θεραπείας των 72 εβδομάδων (13% και 15%) έναντι αυτών στα σκέλη θεραπείας των 48 εβδομάδων (6% και 6%). Οι ασθενείς που αποσύρθηκαν από προηγούμενη θεραπεία με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2β και ριμπαβιρίνη λόγω αιματολογικής τοξικότητας αποκλείστηκαν από την ένταξή τους σ' αυτή τη δοκιμή.

Σε μια άλλη κλινική δοκιμή, μη ανταποκριθέντες ασθενείς με προχωρημένη ίνωση ή κίρρωση (βαθμολογία κατά Ishak 3 έως 6), και αριθμό αιμοπεταλίων πριν από την έναρξη της αγωγής 50.000/mm³ έλαβαν αγωγή για 48 εβδομάδες. Οι μη φυσιολογικές αιματολογικές εργαστηριακές τιμές που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια των πρώτων 20 εβδομάδων της δοκιμής συμπεριελάμβαναν αναιμία (26% των ασθενών εμφάνισαν αιμοσφαιρίνη μικρότερη των 10g/dL), ουδετεροπενία (30% των ασθενών εμφάνισαν τιμή ANC < 750/ mm³), και θρομβοπενία (13% των ασθενών εμφάνισαν αριθμό αιμοπεταλίων <50.000/ mm³) (βλ. παράγραφο 4.4).

Χρόνια ηπατίτιδα C και Συν-λοίμωξη από τον Ιό Ανθρώπινης Ανοσοανεπάρκειας

Σε ασθενείς με συν-λοίμωξη HIV-HCV, η κλινική εικόνα ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκε για την πεγκιντερφερόνη άλφα – 2α, μόνης ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, ήταν παρόμοια με αυτή που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με λοίμωξη HCV μόνο. Σε ασθενείς με συν-λοίμωξη HIV-HCV που λάμβαναν θεραπεία συνδυασμού με Coregus και πεγκιντερφερόνη άλφα-2α έχουν αναφερθεί άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες σε $\geq 1\%$ έως $\leq 2\%$ των ασθενών: αυξημένα επίπεδα γαλακτικού οξέος στο αίμα / γαλακτική οξέωση, γρίπη, πνευμονία, ασταθές συναίσθημα, απάθεια, εμβοές, φαρυγγολαρυγγικό άλγος, χειλίτιδα, επίκτητη λιποδυστροφία και χρωματουρία. Η θεραπεία με την πεγκιντερφερόνη άλφα – 2α συσχετίστηκε με μειώσεις του απόλυτου αριθμού κυττάρων CD4+ μέσα στις πρώτες 4 εβδομάδες χωρίς μείωση του ποσοστού κυττάρων CD4+. Η μείωση του αριθμού των κυττάρων CD4+ ήταν αναστρέψιμη με τη μείωση της δόσης ή τη διακοπή της θεραπείας. Η χρήση της πεγκιντερφερόνης άλφα – 2α δεν είχε αισθητή αρνητική επίδραση στον έλεγχο της ιαμίας από HIV κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή της περιόδου παρακολούθησης. Περιορισμένα δεδομένα ασφάλειας είναι διαθέσιμα σε ασθενείς με συν-λοίμωξη με αριθμό κυττάρων CD4+ $\leq 200/\mu\text{L}$ (βλέπε Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της πεγκιντερφερόνης άλφα-2α).

Ο πίνακας 5 περιλαμβάνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Coregus και πεγκιντερφερόνη άλφα-2α ή ιντερφερόνη άλφα-2α.

Πίνακας 5: Ανεπιθύμητες Ενέργειες που Αναφέρθηκαν με Coregus σε συνδυασμό με Πεγκιντερφερόνη άλφα-2α σε Ασθενείς με HCV						
Οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές $\geq 1/10$	Συχνές $\geq 1/100$ έως $< 1/10$	Όχι συχνές $\geq 1/1000$ έως $< 1/100$	Σπάνιες $\geq 1/10.000$ έως $< 1/1000$	Πολύ σπάνιες $< 1/10.000$	Συχνότητα μη γνωστή*
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού ύ, βρογχίτιδα, καντιντίαση του στόματος, έρπης απλός	Λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού ύ, ουρολοίμωξη, λοίμωξη του δέρματος	Ενδοκαρδίτιδα, Εξωτερική ωτίτιδα		
Νεοπλάσματα καλοήγη και κακοήγη			Κακόηθες ηπατικό νεόπλασμα			
Διαταραχές του αιμοποιητικού και λεμφικού συστήματος	Αναιμία	Θρομβοπενία, λεμφαδενοπάθεια		Πανκυτταροπενία	Απλαστική αναιμία	Αμιγής ερυθροκυτταρική απλασία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Σαρκοειδωση, θυρεοειδίτιδα	Αναφυλαξία, συστηματικός ερυθματώδης λύκος, ρευματοειδής αρθρίτιδα	ιδιοπαθής ή θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα	Απόρριψη ηπατικού και νεφρικού μοσχεύματος, νόσος Vogt-Koyanagi-Harada

Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος		Υποθυρεοειδισμός, υπερθυρεοειδισμός	Διαβήτης			
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Ανορεξία		Αφυδάτωση			
Ψυχιατρικές διαταραχές	Κατάθλιψη, αϋπνία	Μεταβολή της διάθεσης, συναισθηματικές διαταραχές, άγχος επιθετικότητα, νευρικότητα, μειωμένη γενετήσια ορμή	Ιδεασμός αυτοκτονίας, παραισθήσεις, οργή	Αυτοκτονία, ψυχωτική διαταραχή		Μανία, διπολικές διαταραχές, ιδεασμός ανθρωποκτονίας
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία, ζάλη, διαταραχή της συγκέντρωσης	Διαταραχή της μνήμης, συγκοπή, αδυναμία, ημικρανία, υπαισθησία, υπεραισθησία, παραισθησία, τρόμος, διαταραχή της γεύσης, εφιάλτες, υπνηλία	Περιφερική νευροπάθεια	Κόμα, σπασμοί, παράλυση προσωπικού νεύρου		
Οφθαλμικές διαταραχές		Θολή όραση, οφθαλμικό άλγος, φλεγμονή των οφθαλμών, ξηροφθαλμία	Αιμορραγία του αμφιβληστροειδούς	Οπτική νευροπάθεια, οίδημα της οπτικής θηλής, αγγειακή διαταραχή του αμφιβληστροειδούς, αμφιβληστροειδοπάθεια, έλκος κερατοειδούς	Απώλεια όρασης	Σοβαρή αποκόλληση αμφιβληστροειδούς
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		Ίλιγγος, ωτικό άλγος	Απώλεια ακοής			

Καρδιακές διαταραχές		Ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών, οίδημα περιφερικό		Έμφραγμα του μυοκαρδίου, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, στηθάγχη, υπερκοιλιακή ταχυκαρδία, αρρυθμία, κολπική μαρμαρυγή, περικαρδίτιδα		
Αγγειακές διαταραχές		Έξαψη	Υπέρταση	Εγκεφαλική αιμορραγία		
Διαταραχές του αναπνευστικού, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Δύσπνοια, βήχας	Δύσπνοια μετά κόπωση, επίσταξη, ρινοφαρυγγίτιδα, συμφόρηση κόλπων του προσώπου, ρινική συμφόρηση, ρινίτιδα, πονόλαιμος	Βρογχόσπασμος	Διάμεση πνευμονίτιδα με μοιραία έκβαση, πνευμονική εμβολή		
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια, ναυτία, κοιλιακό άλγος	Έμετος, δυσπεψία, δυσφαγία, στοματική εξέλκωση, ουλορραγία, γλωσσίτιδα, στοματίτιδα, μετεωρισμός, δυσκοιλιότητα, ξηροστομία	Γαστρεντερική ή αιμορραγία, χειλίτιδα, ουλίτιδα	Πεπτικό έλκος, παγκρεατίτιδα		
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			Ηπατική δυσλειτουργία	Ηπατική ανεπάρκεια, χολαγγειίτιδα, λιπώδες ήπαρ		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία, δερματίτιδα, κνησμός, ξηροδερμία	Έξάνθημα, αυξημένη εφίδρωση, ψωρίαση, κνίδωση, έκζεμα, διαταραχή του δέρματος, αντίδραση φωτοευαισθησίας, νυχτερινοί ιδρώτες			Τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο Stevens-Johnson, αγγειοοίδημα, πολύμορφο ερύθημα	

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και συνδετικού ιστού	Μυαλγία, αρθραλγία	Οσφυαλγία, αρθρίτιδα, μυϊκή αδυναμία, οστικό άλγος, αυχεναλγία, μυοσκελετικό άλγος, μυϊκές κράμπες		Μυοσίτιδα		Ραβδομύλυση
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών						Νεφρική ανεπάρκεια, νεφρωσικό σύνδρομο
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού		Ανικανότητα				
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πυρεξία, ρίγη, άλγος, εξασθένηση, κόπωση, αντίδραση θέσης ένεσης, ευερεθιστότητα	Θωρακικό άλγος, γριπώδης συνδρομή, κακουχία, λήθαργος, θερμές εξάψεις, δίψα				
Παρακλινικές εξετάσεις		Μειωμένο βάρος				
Κακώσεις και δηλητηριάσεις				Υπερδοσολογία με ουσία		

* Ανιχνεύθηκαν μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου

Εργαστηριακές τιμές: Σε κλινικές δοκιμές του Coregus σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2α ή με ιντερφερόνη άλφα-2α, η πλειονότητα των περιστατικών μη φυσιολογικών εργαστηριακών τιμών αντιμετωπίστηκε με τροποποιήσεις της δόσης (βλέπε παράγραφο 4.2). Στη θεραπεία συνδυασμού πεγκιντερφερόνης άλφα-2α με Coregus, έως 2% των ασθενών ανέπτυξαν αυξημένα επίπεδα ALT, τα οποία οδήγησαν σε τροποποίηση της δόσης ή σε διακοπή της αγωγής.

Η αιμόλυση είναι η τοξικότητα που περιορίζει τη δόση της θεραπείας με ριμπαβιρίνη. Παρατηρήθηκε μείωση στα επίπεδα αιμοσφαιρίνης σε < 10g/dl σε ποσοστό μέχρι και 15% των ασθενών που έλαβαν αγωγή με 1000/1200 mg Coregus σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2α για 48 εβδομάδες και μέχρι και σε ποσοστό 19% των ασθενών σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2α. Όταν χορηγήθηκε συνδυασμός 800 mg Coregus με πεγκιντερφερόνη άλφα-2α για 24 εβδομάδες, ποσοστό 3% των ασθενών είχε μία μείωση των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης σε <10 g/dl. Στις περισσότερες περιπτώσεις η μείωση της αιμοσφαιρίνης εμφανίστηκε πρώιμα στη θεραπευτική περίοδο και σταθεροποιήθηκε ταυτόχρονα με αντισταθμιστική αύξηση των δικτυερυθροκυττάρων.

Οι περισσότερες περιπτώσεις αναιμίας, λευκοπενίας και θρομβοπενίας ήταν ήπιες (βαθμού 1 κατά WHO). Αναφέρθηκαν βαθμού 2 κατά WHO μεταβολές των εργαστηριακών τιμών για την αιμοσφαιρίνη (4% των ασθενών), τα λευκοκύτταρα (24% των ασθενών) και τα

θρομβοκύτταρα (2% των ασθενών). Παρατηρήθηκε μέτρια (απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC): $0,749-0,5 \times 10^9/l$) και σοβαρή (ANC): $<0,5 \times 10^9/l$) ουδετεροπενία σε 24% (216/887) και 5% (41/887) των ασθενών που λάμβαναν επί 48 εβδομάδες 1000/1200 mg Coregus σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2α.

Παρατηρήθηκε αύξηση των τιμών του ουρικού οξέος και της έμμεσης χολερυθρίνης σχετιζόμενη με αιμόλυση σε μερικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Coregus σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2α ή ιντερφερόνη άλφα-2α και οι τιμές επανήλθαν στα επίπεδα πριν από την έναρξη της αγωγής, μέσα σε 4 εβδομάδες από το πέρας της θεραπείας. Σε σπάνιες περιπτώσεις (2/755) αυτό συσχετίστηκε με κλινική εκδήλωση (οξεία ουρική αρθρίτιδα).

Εργαστηριακές τιμές για ασθενείς με συν-λοίμωξη HIV-HCV

Παρόλο που οι αιματολογικές τοξικότητες ουδετεροπενίας, θρομβοπενίας, και αναιμίας αναφέρθηκαν συχνότερα σε ασθενείς με συν-λοίμωξη HIV-HCV, η πλειοψηφία αυτών ήταν δυνατόν να αντιμετωπιστεί με τροποποίηση της δόσης και με τη χρήση αυξητικών παραγόντων και δεν απαιτήθηκε συχνά η πρόωγη διακοπή της θεραπείας. Παρατηρήθηκε μείωση των επιπέδων του αριθμού των ουδετερόφιλων (ANC) κάτω των $500 \text{ κυττάρων}/\text{mm}^3$ σε ποσοστό 13% και 11% των ασθενών που λάμβαναν μονοθεραπεία πεγκιντερφερόνης άλφα-2α και θεραπεία συνδυασμού, αντίστοιχα. Παρατηρήθηκε μείωση των αιμοπεταλίων κάτω των $50.000/\text{mm}^3$ σε ποσοστό 10% και 8% των ασθενών που λάμβαναν μονοθεραπεία πεγκιντερφερόνης άλφα – 2α και θεραπεία συνδυασμού, αντίστοιχα. Αναφέρθηκε αναιμία (αιμοσφαιρίνη $<10\text{g}/\text{dl}$) σε ποσοστό 7% και 14% των ασθενών που λάμβαναν μονοθεραπεία πεγκιντερφερόνης άλφα – 2α ή θεραπεία συνδυασμού αυτής αντίστοιχα.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υπερδοσολογίας με Coregus σε κλινικές δοκιμές. Παρατηρήθηκε υπασβεστιαμία και υπομαγνησισαμία, σε ασθενείς που έλαβαν δόσεις μεγαλύτερες των τετραπλάσιων των μέγιστων συνιστώμενων δόσεων. Σε αρκετές από αυτές τις περιπτώσεις η ριμπαβιρίνη χορηγήθηκε ενδοφλεβίως. Εξαιτίας του μεγάλου όγκου κατανομής της ριμπαβιρίνης, σημαντικές ποσότητες ριμπαβιρίνης δεν απομακρύνονται αποτελεσματικά με αιμοκάθαρση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Νουκλεοσίδια και νουκλεοτίδια (εξαιρουμένων των αναστολέων της ανάστροφης μεταγραφάσης), κωδικός ATC: J05A B04

Μηχανισμός δράσης: Η ριμπαβιρίνη είναι ένα συνθετικό νουκλεοσιδικό ανάλογο το οποίο δείχνει *in vitro* δραστηριότητα ενάντια κάποιων RNA και DNA ιών. Ο μηχανισμός μέσω του οποίου η ριμπαβιρίνη σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2α ή ιντερφερόνη άλφα-2α ασκεί τις δράσεις της κατά του ιού της ηπατίτιδας C (HCV) δεν είναι γνωστός.

Τα επίπεδα του RNA του HCV μειώνονται με διφασικό τρόπο στους αποκρινόμενους ασθενείς με ηπατίτιδα C, οι οποίοι έχουν λάβει αγωγή με 180 mg πεγκιντερφερόνη άλφα-2α. Η πρώτη φάση της πτώσης συμβαίνει 24-36 ώρες μετά την πρώτη δόση της πεγκιντερφερόνης άλφα-2α και ακολουθείται από τη δεύτερη φάση της πτώσης η οποία συνεχίζεται κατά τη διάρκεια των επόμενων 4-16 εβδομάδων σε ασθενείς που επιτυγχάνουν παραμένονσα απόκριση. Το Coregus δεν είχε καμία σημαντική επίδραση στην αρχική κινητική του ιού κατά τη διάρκεια των πρώτων 4-6 εβδομάδων σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με τον συνδυασμό Coregus και πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα-2α ή ιντερφερόνης άλφα-2α.

Από του στόματος χορηγούμενες μορφές ριμπαβιρίνης σε μονοθεραπεία έχουν διερευνηθεί ως θεραπεία για τη χρόνια ηπατίτιδα C σε αρκετές κλινικές δοκιμές. Τα αποτελέσματα αυτών των ερευνών έδειξαν ότι η μονοθεραπεία ριμπαβιρίνης δεν είχε κανένα αποτέλεσμα στην εξάλειψη του ιού της ηπατίτιδας (HCV-RNA) ή στη βελτίωση της ιστολογικής εικόνας του ήπατος μετά από 6 έως και 12 μήνες θεραπείας και 6 μήνες παρακολούθησης.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Coregus σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2α

Δυνατότητα πρόβλεψης της απόκρισης

Παράκληση όπως ανατρέξετε στην παράγραφο 4.2 στον Πίνακα 2.

Αποτελέσματα μελετών σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του συνδυασμού Coregus με πεγκιντερφερόνη άλφα-2α αποδείχθηκαν σε δύο κύριες μελέτες (NV15801 + NV15942), οι οποίες συμπεριελάμβαναν ένα σύνολο 2405 ασθενών. Οι συμμετέχοντες στη μελέτη ήταν ασθενείς που δεν είχαν λάβει στο παρελθόν ιντερφερόνη, με χρόνια ηπατίτιδα C επιβεβαιωμένη με ανιχνεύσιμα επίπεδα HCV RNA ορού, με υψηλά επίπεδα ALT και με βιοψία ήπατος συμβατή με τη λοίμωξη χρόνιας ηπατίτιδας C. Στη μελέτη NR15961 συμπεριελήφθησαν μόνο ασθενείς με συν-λοίμωξη HIV-HCV (βλ. Πίνακα 14). Οι ασθενείς αυτοί είχαν σταθεροποιημένη νόσο HIV και ο μέσος όρος του αριθμού T-λεμφοκυττάρων CD4 ήταν περίπου 500 κύτταρα / μL .

Η μελέτη NV15801 (1121 ασθενείς υπό αγωγή) σύγκρινε την αποτελεσματικότητα της διάρκειας 48 εβδομάδων αγωγής με πεγκιντερφερόνη άλφα-2α (180 μg μία φορά εβδομαδιαίως) και Coregus (1000/1200 mg ημερησίως) είτε με τη μονοθεραπεία με πεγκιντερφερόνη άλφα-2α είτε με τη θεραπεία συνδυασμού με ιντερφερόνη άλφα-2β και ριμπαβιρίνη. Ο συνδυασμός πεγκιντερφερόνης άλφα-2α και Coregus ήταν σημαντικά πιο αποτελεσματικός και από τον συνδυασμό ιντερφερόνης άλφα-2β με ριμπαβιρίνη, καθώς και από τη μονοθεραπεία με πεγκιντερφερόνη άλφα-2α.

Η μελέτη NV15942 (1284 ασθενείς υπό αγωγή) σύγκρινε την αποτελεσματικότητα αγωγής διάρκειας 24 εβδομάδων με αγωγή διάρκειας 48 εβδομάδων και δόσης Coregus 800 mg με δόση Coregus 1000/1200 mg.

Για ασθενείς με λοίμωξη HCV μόνο, και συν-λοίμωξη HIV-HCV, για θεραπευτικά σχήματα, διάρκεια της αγωγής και έκβαση της μελέτης βλέπε Πίνακες 6, 7, 8 και 14 αντίστοιχα. Η ιολογική απόκριση ορίστηκε ως μη ανιχνεύσιμο HCV RNA όπως μετρήθηκε με το COBAS AMPLICOR™ HCV Test, έκδοση 2.0 (όριο ανίχνευσης 100 αντίγραφα/ml ισοδύναμα με 50 Διεθνείς Μονάδες/ml) και η παραμένουσα απόκριση ως ένα αρνητικό δείγμα ορού περίπου 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας.

Πίνακας 6 Ιολογική απόκριση στον συνολικό πληθυσμό (συμπεριλαμβανομένων μη κίρρωτικών και κίρρωτικών ασθενών)			
	Μελέτη NV15942	Μελέτη NV15801	
	Coregus 1.000/1.200mg & πεγκιντερφερόνη άλφα-2α 180 μg	Coregus 1.000/1.200mg & Πεγκιντερφερόνη άλφα-2α 180 μg (N=453)	Ριμπαβιρίνη 1.000/1.200mg & Ιντερφερόνη άλφα-2β 3 MIU

	(N=436) 48 εβδομάδες	48 εβδομάδες	(N=444) 48 εβδομάδες
Απόκριση στο τέλος της θεραπείας	68%	69%	52%
Συνολική παραμένουσα απόκριση	63%	54%*	45%*

*95% Διάστημα εμπιστοσύνης (CI) για διαφορά: 3% έως 16% τιμή p (διαστρωματοποιημένο Cochran-Mantel-Haenszel test)=0,003

Οι ιολογικές ανταποκρίσεις των ασθενών με λοίμωξη HCV μόνο που λάμβαναν θεραπεία συνδυασμού με Coregus και πεγκιντερφερόνη άλφα-2α σε σχέση με το γονότυπο και το ιικό φορτίο πριν από την έναρξη της θεραπείας και σε σχέση με το γονότυπο, το ιικό φορτίο πριν από την έναρξη της αγωγής και την ταχεία ιολογική ανταπόκριση την 4^η εβδομάδα συνοψίζονται στον Πίνακα 7 και Πίνακα 8 αντίστοιχα. Τα αποτελέσματα της μελέτης NV 15942 παρέχουν την αιτιολογία σύστασης δοσολογικού σχήματος με βάση το γονότυπο, το ιικό φορτίο πριν από την έναρξη της αγωγής και την ιολογική ανταπόκριση την 4^η εβδομάδα (βλ. Πίνακες 1, 7 και 8).

Η διαφορά μεταξύ των θεραπευτικών σχημάτων δεν επηρεάστηκε σε γενικές γραμμές από την παρουσία/απουσία κίρρωσης. Ως εκ τούτου, οι συστάσεις για τον γονότυπο 1, 2 ή 3 είναι ανεξάρτητες από αυτά τα χαρακτηριστικά πριν από την έναρξη της αγωγής.

Πίνακας 7. Παραμένουσα ιολογική απόκριση με βάση το γονότυπο και το ιικό φορτίο πριν από την έναρξη της αγωγής μετά από θεραπεία συνδυασμού Coregus με πεγκιντερφερόνη άλφα-2α						
	Μελέτη NV15942				Μελέτη NV15801	
	Coregus 800 mg & Πεγκιντερφερόνη άλφα-2α 180 μg 24 εβδομάδες	Coregus 1000/1200 mg & Πεγκιντερφερόνη άλφα-2α 180 μg 24 εβδομάδες	Coregus 800 mg & Πεγκιντερφερόνη άλφα-2α 180 μg 48 εβδομάδες	Coregus 1000/1200 mg & Πεγκιντερφερόνη άλφα-2α 180 μg 48 εβδομάδες	Coregus 1000/1200 mg & Πεγκιντερφερόνη άλφα-2α 180 μg 48 εβδομάδες	Ριμπαβιρίνη 1000/1200 mg & Ιντερφερόνη άλφα-2β 3 MIU 48 εβδομάδες
Γονότυπος 1	29% (29/101)	42% (49/118)†	41% (102/250)*	52% (142/271)* †	45% (134/298)	36% (103/285)
Χαμηλό ιικό φορτίο	41% (21/51)	52% (37/71)	55% (33/60)	65% (55/85)	53% (61/115)	44% (41/94)
Υψηλό ιικό φορτίο	16% (8/50)	26% (12/47)	36% (69/190)	47% (87/186)	40% (73/182)	33% (62/189)
Γονότυπος 2/3	84% (81/96)	81% (117/144)	79% (78/99)	80% (123/153)	71% (100/140)	61% (88/145)
Χαμηλό ιικό φορτίο	85% (29/34)	83% (39/47)	88% (29/33)	77% (37/48)	76% (28/37)	65% (34/52)
Υψηλό ιικό φορτίο	84% (52/62)	80% (78/97)	74% (49/66)	82% (86/105)	70% (72/103)	58% (54/93)
Γονότυπος 4	0% (0/5)	67% (8/12)	63% (5/8)	82% (9/11)	77% (10/13)	45% (5/11)

Χαμηλό ιικό φορτίο: = ≤800.000 IU/ml, Υψηλό ιικό φορτίο: = >800.000 IU/ml,

* Coregus 1000/1200 mg + πεγκιντερφερόνη άλφα-2α 180 μg, 48 εβδομάδες έναντι Coregus 800 mg + πεγκιντερφερόνη άλφα-2α 180 μg, 48 εβδομάδες: Πηλίκο των διαγωνίων γινομένων (95% Διάστημα εμπιστοσύνης, CI) = 1,52 (1,07 έως 2,17) Τιμή-p (διαστρωματοποιημένο Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0,020
† Coregus 1000/1200 mg + πεγκιντερφερόνη άλφα-2α 180 μg, 48 εβδομάδες έναντι Coregus 1000/1200 mg + πεγκιντερφερόνη άλφα-2α 180 μg, 24 εβδομάδες: Πηλίκο των διαγωνίων γινομένων (95% Διάστημα εμπιστοσύνης, CI) = 2,12 (1,30 έως 3,46) Τιμή-p (διαστρωματοποιημένο Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0,002.

Εξετάστηκε η πιθανότητα περικοπής της διάρκειας της θεραπείας σε 24 εβδομάδες σε ασθενείς με γονότυπο 1 και 4 με βάση την παραμένουσα ταχεία ιολογική ανταπόκριση σε ασθενείς με ταχεία ιολογική ανταπόκριση την 4^η εβδομάδα στις μελέτες NV15942 και

ML17131 (βλ. Πίνακα 8).

Πίνακας 8: Παραμένουσα Ιολογική Ανταπόκριση με βάση την Ταχεία Ιική Ανταπόκριση την 4^η εβδομάδα για το Γονότυπο 1 και 4 μετά από Θεραπεία Συνδυασμού Coregus και πεγκιντερφερόνη άλφα-2α σε Ασθενείς με HCV			
	Μελέτη NV15942		Μελέτη ML17131
	Coregus 1000/1200 mg & Πεγκιντερφερόνη άλφα-2α 180 μg	Coregus 1000/1200 mg & Πεγκιντερφερόνη άλφα-2α 180 μg	Coregus 1000/1200 mg & Πεγκιντερφερόνη άλφα-2α 180 μg
	24 εβδομάδες	48 εβδομάδες	24 εβδομάδες
Γονότυπος 1 RVR	90% (28/31)	92% (47/51)	77% (59/77)
Χαμηλό ικό φορτίο	93% (25/27)	96% (26/27)	80% (52/65)
Υψηλό ικό φορτίο	75% (3/4)	88% (21/24)	58% (7/12)
Γονότυπος 1 όχι RVR	24% (21/87)	43% (95/220)	-
Χαμηλό ικό φορτίο	27% (12/44)	50% (31/62)	-
Υψηλό ικό φορτίο	21% (9/43)	41% (64/158)	-
Γονότυπος 4 RVR	(5/6)	(5/5)	92% (22/24)
Γονότυπος 4 όχι RVR	(3/6)	(4/6)	-

Χαμηλό ικό φορτίο = ≤ 800.000 IU/ml; Υψηλό ικό φορτίο = > 800.000 IU/ml

RVR = ταχεία ιική ανταπόκριση (μη ανιχνεύσιμο HCV RNA) την 4^η εβδομάδα και μη ανιχνεύσιμο HCV RNA την 24^η εβδομάδα

Παρότι περιορισμένα, τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η περικοπή της θεραπείας σε 24 εβδομάδες θα μπορούσε να συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής (βλ. Πίνακα 9).

Πίνακας 9: Υποτροπή Ιολογικής Ανταπόκρισης στο Τέλος της Θεραπείας για Πληθυσμό με Ταχεία Ιολογική Ανταπόκριση			
	Μελέτη NV15942		Μελέτη NV15801
	Coregus 1000/1200 mg & Πεγκιντερφερόνη άλφα-2α 180 μg	Coregus 1000/1200 mg & Πεγκιντερφερόνη άλφα-2α 180 μg	Coregus 1000/1200 mg & Πεγκιντερφερόνη άλφα-2α 180 μg
	24 εβδομάδες	48 εβδομάδες	48 εβδομάδες
Γονότυπος 1 RVR	6.7% (2/30)	4.3% (2/47)	0% (0/24)
Χαμηλό ικό φορτίο	3.8% (1/26)	0% (0/25)	0% (0/17)
Υψηλό ικό φορτίο	25% (1/4)	9.1% (2/22)	0% (0/7)
Γονότυπος 4 RVR	(0/5)	(0/5)	0% (0/4)

Η πιθανότητα περικοπής της θεραπείας σε 16 εβδομάδες σε ασθενείς με γονότυπο 2 ή 3 εξετάστηκε με βάση την παραμένουσα ιολογική ανταπόκριση που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με ταχεία ιολογική ανταπόκριση την 4^η εβδομάδα στη μελέτη NV17317 (βλ. Πίνακα 10).

Στη μελέτη NV17317 η οποία διενεργήθηκε σε ασθενείς που μολύνθηκαν με ικό γονότυπο 2 ή 3, όλοι οι ασθενείς έλαβαν 180 μg πεγκιντερφερόνη άλφα-2α υποδορίως την εβδομάδα και δόση Coregus 800mg και τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία 16 ή 24 εβδομάδων. Η συνολική διάρκεια θεραπείας των 16 εβδομάδων είχε σαν αποτέλεσμα χαμηλότερη παραμένουσα ιική ανταπόκριση (65%) έναντι της θεραπείας των 24 εβδομάδων (76%) ($p < 0,0001$).

Η παραμένουσα ιική ανταπόκριση που επιτεύχθηκε εντός 16 εβδομάδων θεραπείας και αυτή

που επιτεύχθηκε εντός 24 εβδομάδων θεραπείας εξετάστηκε επίσης σε μια αναδρομική ανάλυση υποομάδων ασθενών που είχαν μη ανιχνεύσιμο HCV RNA την 4^η εβδομάδα και είχαν χαμηλό ιικό φορτίο (LVL) πριν από την έναρξη της αγωγής (βλ. Πίνακα 10).

Πίνακας 10: Παραμένουσα Ιολογική Ανταπόκριση Συνολικά και με Βάση την Ταχεία Ιική Ανταπόκριση την 4^η Εβδομάδα για Γονότυπο 2 ή 3 κατόπιν Θεραπείας Συνδυασμού Coregus με Πεγκιντερφερόνη άλφα-2α σε ασθενείς με HCV				
Μελέτη NV17317				
	Coregus 800 mg & Πεγκιντερφερόνη άλφα-2α 180 µg 16 εβδομάδες	Coregus 800 mg & Πεγκιντερφερόνη άλφα-2α 180 µg 24 εβδομάδες	Διαφορά Θεραπείας 95%ΔΕ	Τιμή p
Γονότυπος 2 ή 3	65% (443/679)	76% (478/630)	-10.6% [-15.5% ; -0.06%]	P<0.0001
Γονότυπος 2 ή 3 RVR	82% (378/461)	90% (370/410)	-8.2% [-12.8% ; -3.7%]	P=0.0006
Χαμηλό ιικό φορτίο	89% (147/166)	94% (141/150)	-5.4% [-12% ; 0.9%]	P=0.11
Υψηλό ιικό φορτίο	78% (231/295)	88% (229/260)	-9.7% [-15.9% ; -3.6%]	P=0.002

Χαμηλό ιικό φορτίο = ≤ 800,000 IU/ml πριν από την έναρξη της αγωγής; Υψηλό ιικό φορτίο = > 800,000 IU/ml πριν από την έναρξη της αγωγής

RVR = ταχεία ιική ανταπόκριση (HCV RNA μη ανιχνεύσιμο) την 4^η εβδομάδα.

Δεν είναι προς το παρόν σαφές εάν μια υψηλότερη δόση Coregus (π.χ. 1000/1200 mg/ημέρα με βάση το σωματικό βάρος) οδηγεί σε υψηλότερα ποσοστά SVR από ότι δόση 800 mg/ημέρα, όταν η θεραπεία μειώνεται σε 16 εβδομάδες.

Τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η περικοπή της θεραπείας σε 16 εβδομάδες συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής (βλ. Πίνακα 11).

Πίνακας 11: Υποτροπή Ιολογικής Ανταπόκρισης μετά το Τέλος της Θεραπείας σε Ασθενείς με Γονότυπο 2 ή 3 με Ταχεία Ιική Ανταπόκριση				
Μελέτη NV17317				
	Coregus 800 mg & Πεγκιντερφερόνη άλφα-2α 180 µg 16 εβδομάδες	Coregus 800 mg & Πεγκιντερφερόνη άλφα-2α 180 µg 24 εβδομάδες	Διαφορά Θεραπείας 95%ΔΕ	Τιμή p
Γονότυπος 2 ή 3 RVR	15% (67/439)	6% (23/386)	9.3% [5.2% ; 13.6%]	P<0.0001
Χαμηλό ιικό φορτίο	6% (10/155)	1% (2/141)	5% [0.6% ; 10.3%]	P=0.04
Υψηλό ιικό φορτίο	20% (57/284)	9% (21/245)	11.5% [5.6% ; 17.4%]	P=0.0002

Ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C οι οποίοι δεν είχαν ανταποκριθεί σε προηγούμενη αγωγή

Στη μελέτη MV17150, ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν σε προηγούμενη θεραπεία με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2β και ριμπαβιρίνη, τυχαιοποιήθηκαν σε τέσσερα διαφορετικά σχήματα:

- πεγκιντερφερόνη άλφα-2α 360 µg /εβδομάδα για 12 εβδομάδες, ακολουθούμενα από 180 µg /εβδομάδα για 60 εβδομάδες επιπλέον
- πεγκιντερφερόνη άλφα-2α 360 µg /εβδομάδα για 12 εβδομάδες, ακολουθούμενα από 180 µg /εβδομάδα για 36 εβδομάδες επιπλέον
- πεγκιντερφερόνη άλφα-2α 180 µg /εβδομάδα για 72 εβδομάδες
- πεγκιντερφερόνη άλφα-2α 180 µg /εβδομάδα για 48 εβδομάδες

Όλοι οι ασθενείς έλαβαν Coregus (1000 ή 1200 mg/ημέρα) σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2α. Όλα τα σκέλη θεραπείας περιελάμβαναν 24 εβδομάδες παρακολούθησης χωρίς θεραπεία.

Σύμφωνα με αναλύσεις πολλαπλής παλινδρόμησης και αναλύσεων συγκεντρωτικής ομάδας με τις οποίες αξιολογήθηκε η επίδραση της διάρκειας θεραπείας και η χρήση δόσης εφόδου, αναγνωρίστηκε σαφώς η διάρκεια θεραπείας 72 εβδομάδων ως ο πρωταρχικός παράγοντας επίτευξης παραμένουσας ιολογικής ανταπόκρισης. Οι διαφορές στην παραμένουσα ιολογική ανταπόκριση (SVR) με βάση τη διάρκεια θεραπείας, τα δημογραφικά στοιχεία και τις καλύτερες ανταποκρίσεις σε προηγούμενη θεραπεία παρατίθενται στον Πίνακα 12.

Πίνακας 12: Ιολογική Ανταπόκριση (VR) 12^α Εβδομάδας και Παραμένουσα Ιολογική Ανταπόκριση (SVR) σε Ασθενείς με Ιολογική Ανταπόκριση τη 12^η Εβδομάδα κατόπιν θεραπείας Συνδυασμού με Coregus και Πεγκιντερφερόνη άλφα-2α, οι οποίοι δεν είχαν Ανταποκριθεί σε Προηγούμενη Αγωγή με Πεγκιντερφερόνη άλφα-2β και Ριμπαβιρίνη			
	Coregus 1000/1200 mg & Πεγκιντερφερόνη άλφα-2α 360/180 ή 180 µg 72 ή 48 Εβδομάδες (N = 942)	Coregus 1000/1200 mg & Πεγκιντερφερόνη άλφα-2α 360/180 ή 180 µg 72 Εβδομάδες (N = 473)	Coregus 1000/1200 mg & Πεγκιντερφερόνη άλφα-2α 360/180 ή 180 µg 48 Εβδομάδες (N = 469)
	Ασθενείς με VR την εβδομάδα 12^α (N = 876)	SVR σε Ασθενείς με VR την εβδομάδα 12^β (N = 100)	SVR σε Ασθενείς με VR την εβδομάδα 12^β (N = 57)
Συνολικά	18% (157/876)	57% (57/100)	35% (20/57)
Χαμηλό ικό φορτίο	35% (56/159)	63% (22/35)	38% (8/21)
Υψηλό ικό φορτίο	14% (97/686)	54% (34/63)	32% (11/34)
Γονότυπος 1/4	17% (140/846)	55% (52/94)	35% (16/46)
Χαμηλό ικό φορτίο	35% (54/154)	63% (22/35)	37% (7/19)
Υψηλό ικό φορτίο	13% (84/663)	52% (30/58)	35% (9/26)
Γονότυπος 2/3	58% (15/26)	(4/5)	(3/10)
Χαμηλό ικό φορτίο	(2/5)	—	(1/2)
Υψηλό ικό φορτίο	(11/19)	(3/4)	(1/7)
Κιρρωτικοί ή μη			
Κιρρωτικοί	8% (19/239)	(6/13)	(3/6)
Μη κρρωτικοί	22% (137/633)	59% (51/87)	34% (17/50)
Καλύτερη Ανταπόκριση κατά τη διάρκεια Προηγούμενης Θεραπείας			
≥2log ₁₀ μείωση του HCV RNA	28% (34/121)	68% (15/22)	(6/12)
<2log ₁₀ μείωση του HCV RNA	12% (39/323)	64% (16/25)	(5/14)
Ελλιπής παρακολούθηση προηγούμενης ανταπόκρισης	19% (84/432)	49% (26/53)	29% (9/31)

Υψηλό ικό φορτίο = > 800,000 IU/ml, χαμηλό ικό φορτίο = ≤ 800,000 IU/ml.

α. Ασθενείς που πέτυχαν ική καταστολή (μη ανιχνεύσιμα επίπεδα HCV RNA, <50 IU/ml) τη 12^η εβδομάδα θεωρείται ότι είχαν ιολογική ανταπόκριση τη 12^η εβδομάδα. Σε ασθενείς στους οποίους δεν μελετήθηκαν τα επίπεδα HCV RNA τη 12^η εβδομάδα δε συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση.

β. Ασθενείς που πέτυχαν ική καταστολή τη 12^η εβδομάδα αλλά δεν μελετήθηκαν τα επίπεδα HCV RNA στο τέλος της παρακολούθησής τους θεωρήθηκαν ως μη ανταποκριθέντες.

Στη μελέτη HALT-C, ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C και προχωρημένη ίνωση ή κίρρωση

που δεν είχαν ανταποκριθεί σε προηγούμενη θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα ή πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα, ως μονοθεραπεία ή ως θεραπεία συνδυασμού με ριμπαβιρίνη, έλαβαν αγωγή με πεγκιντερφερόνη άλφα-2α 180 μg /εβδομάδα και Coregus 1000/1200mg την ημέρα. Οι ασθενείς που πέτυχαν μη ανιχνεύσιμα επίπεδα HCV RNA μετά από 20 εβδομάδες θεραπείας παρέμειναν σε θεραπεία συνδυασμού με πεγκιντερφερόνη άλφα-2α και Coregus για 48 εβδομάδες συνολικά και κατόπιν σε παρακολούθηση για 24 εβδομάδες μετά το πέρας της θεραπείας. Η πιθανότητα παραμένουσας ιολογικής ανταπόκρισης διαφοροποιήθηκε ανάλογα με το προηγούμενο θεραπευτικό σχήμα (βλέπε Πίνακα 13).

Πίνακας 13 Παραμένουσα Ιολογική Ανταπόκριση στην HALT-C με βάση το Προηγούμενο Θεραπευτικό Σχήμα σε Πληθυσμό χωρίς Προηγούμενη Ανταπόκριση	
Προηγούμενη θεραπεία	Coregus 1000/1200 mg & Πεγκιντερφερόνη άλφα-2α 180 μg 48 εβδομάδες
Ιντερφερόνη	27% (70/255)
Πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη	34% (13/38)
Ιντερφερόνη και ριμπαβιρίνη	13% (90/692)
Πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη και ριμπαβιρίνη	11% (7/61)

Ασθενείς με λοίμωξη HCV με φυσιολογικά επίπεδα ALT

Στη μελέτη NR16071, οι ασθενείς με HCV με φυσιολογικές τιμές ALT τυχαιοποιήθηκαν για τη λήψη 180 μg πεγκιντερφερόνης άλφα-2α /εβδομάδα και μια δόση Coregus 800 mg /ημέρα, είτε για 24 ή για 48 εβδομάδες ακολουθούμενη από μια περίοδο παρακολούθησης 24 εβδομάδων χωρίς αγωγή ή χωρίς αγωγή για 72 εβδομάδες (ομάδα ελέγχου). Οι παρατεταμένες ιολογικές ανταποκρίσεις που αναφέρθηκαν στα θεραπευτικά σκέλη αυτής της μελέτης ήταν παρόμοιες με τα αντίστοιχα θεραπευτικά σκέλη από τη μελέτη NV 15942.

Παιδιά και έφηβοι

Στη χορηγούμενη από τον ερευνητή μελέτη CHIPS (Διεθνής Παιδιατρική Μελέτη Χρόνιας Ηπατίτιδας C), 65 παιδιά και έφηβοι (6-18 ετών) με χρόνια HCV λοίμωξη έλαβαν αγωγή με πεγκιντερφερόνη άλφα-2α 100 μg /m² υποδορίως μια φορά την εβδομάδα και Coregus 15 mg/kg/ημέρα για 24 εβδομάδες (γονότυποι 2 και 3) ή 48 εβδομάδες (όλοι οι άλλοι γονότυποι). Τα προκαταρκτικά και περιορισμένα στοιχεία ασφάλειας κατέδειξαν μη προφανή παρέκκλιση από τη γνωστή εικόνα ασφάλειας του συνδυασμού σε ενήλικες με χρόνια HCV λοίμωξη, αλλά, σημαντικότερα, δεν έχει αναφερθεί πιθανή επίπτωση στην ανάπτυξη. Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας ήταν παρόμοια με αυτά που αναφέρθηκαν σε ενήλικες.

Ασθενείς με HIV-HCV συν-λοίμωξη

Οι ιολογικές ανταποκρίσεις των ασθενών που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού Coregus και πεγκιντερφερόνη άλφα-2α με βάση το γονότυπο και το ιικό φορτίο πριν από την έναρξη της αγωγής για ασθενείς με συν-λοίμωξη HIV-HCV συνοψίζονται παρακάτω στον Πίνακα 14.

Πίνακας 14. Παραμένουσα Ιολογική Ανταπόκριση με βάση το Γονότυπο και το Ιικό Φορτίο πριν την έναρξη της αγωγής κατόπιν Θεραπείας Συνδυασμού Coregus και πεγκιντερφερόνη άλφα-2α σε Ασθενείς με συν-λοίμωξη HIV-HCV

Μελέτη NR15961

	Ιντερφερόνη άλφα-2α 3 MIU & Coregus 800 mg 48 εβδομάδες	Πεγκιντερφερόνη άλφα-2α 180 µg & Εικονικό φάρμακο 48 εβδομάδες	Πεγκιντερφερόνη άλφα-2α 180 µg & Coregus 800 mg 48 εβδομάδες
Όλοι οι ασθενείς	12% (33/285)*	20% (58/286)*	40% (116/289)*
Γονότυπος 1 Χαμηλό ιικό φορτίο Υψηλό ιικό φορτίο	7% (12/171) 19% (8/42) 3% (4/129)	14% (24/175) 38% (17/45) 5% (7/130)	29% (51/176) 61% (28/46) 18% (23/130)
Γονότυπος 2-3 Χαμηλό ιικό φορτίο Υψηλό ιικό φορτίο	20% (18/89) 27% (8/30) 17% (10/59)	36% (32/90) 38% (9/24) 35% (23/66)	62% (59/95) 61% (17/28) 63% (42/67)

Χαμηλό ιικό φορτίο = ≤ 800.000 IU/ml; Υψηλό ιικό φορτίο = > 800.000 IU/ml

* Πεγκιντερφερόνη άλφα-2α 180 µg + Coregus 800mg έναντι Ιντερφερόνης άλφα-2α 3MIU+ Coregus 800mg: Πηλίκο των διαγωνίων γινομένων (95% διάστημα εμπιστοσύνης) = 5,40 (3,42 έως 8,54), Τιμή - p (διαστρωματοποιημένο Cochran-Mantel-Haenszel test) = $< 0,0001$

Πεγκιντερφερόνη άλφα-2α 180 µg + Coregus 800mg έναντι πεγκιντερφερόνης άλφα-2α 180µg: Πηλίκο των διαγωνίων γινομένων (95% CI) = 2,89 (1,93 έως 4,32), Τιμή -p (διαστρωματοποιημένο Cochran-Mantel-Haenszel test) = $< 0,0001$

Ιντερφερόνη άλφα-2α 3MIU + Coregus 800mg έναντι πεγκιντερφερόνης άλφα-2α 180 µg: Πηλίκο των διαγωνίων γινομένων (95% CI) = 0,53 (0,33 έως 0,85), Τιμή -p (διαστρωματοποιημένο Cochran-Mantel-Haenszel test) = $< 0,0084$

Μια μεταγενέστερη μελέτη (NV18209) σε ασθενείς με συν-λοίμωξη HCV με γονότυπο 1 και HIV

συνέκρινε τη θεραπεία με πεγκιντερφερόνη άλφα-2α 180 µg/εβδομάδα και Coregus 800 mg ή 1000 mg (<75 kg)/1200 mg (≥ 75 kg) ημερησίως για 48 εβδομάδες. Η μελέτη δεν είχε στατιστική ισχύ για την αξιολόγηση αποτελεσματικότητας. Οι εικόνες ασφάλειας και στις δυο ομάδες Coregus βρίσκονται σε συμφωνία με τη γνωστή εικόνα ασφάλειας της θεραπείας συνδυασμού πεγκιντερφερόνης άλφα-2α με Coregus και δεν είναι ενδεικτικές οποιωνδήποτε σχετικών διαφορών, με την εξαίρεση μιας ελαφράς αύξησης της αναιμίας στο σκέλος με την υψηλή δόση Coregus.

Ριμπαβιρίνη σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2α

Η θεραπευτική αποτελεσματικότητα της ιντερφερόνης άλφα-2α ως μονοθεραπεία και σε συνδυασμό με από του στόματος χορηγούμενη ριμπαβιρίνη συγκρίθηκε σε κλινικές δοκιμές σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη αγωγή και σε ασθενείς που υποτροπίασαν και είχαν ιολογικά, βιοχημικά και ιστολογικά τεκμηριωμένα χρόνια ηπατίτιδα C. Έξι μήνες μετά το τέλος της αγωγής αξιολογήθηκε η παραμένουσα βιοχημική και ιολογική ανταπόκριση καθώς και η ιστολογική βελτίωση.

Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική, 10πλάσια αύξηση (από 4% σε 43%, $p<0,01$) στην παραμένουσα ιολογική και βιοχημική απόκριση σε ασθενείς που υποτροπίασαν (M23136, N=99). Το ευνοϊκό προφίλ της θεραπείας συνδυασμού αντικατοπτρίστηκε επίσης στο σχετιζόμενο με το γονότυπο HCV ή με το ιικό φορτίο πριν την έναρξη της αγωγής, ποσοστό απόκρισης. Στους βραχίονες συνδυασμού και μονοθεραπείας με ιντερφερόνη αντίστοιχα, τα ποσοστά παραμένουσας απόκρισης σε ασθενείς με γονότυπο-1 HCV ήταν 28% έναντι 0% και με γονότυπο μη-1 ήταν 58% έναντι 8%. Επιπροσθέτως, η ιστολογική βελτίωση ευνόησε τη θεραπεία συνδυασμού. Αναφέρθηκαν υποστηρικτικά ευνοϊκά αποτελέσματα (μονοθεραπείας έναντι συνδυασμού: 6% έναντι 48%, $p<0,04$) αναφέρθηκαν και σε μία μικρή δημοσιευμένη μελέτη με ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη αγωγή (N=40) με χρήση ιντερφερόνης άλφα-2α (3 MIU 3 φορές την εβδομάδα) και ριμπαβιρίνης.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η ριμπαβιρίνη απορροφάται ταχέως μετά τη χορήγηση μίας εφάπαξ δόσης Coregus από το στόμα (διάμεση τιμή $T_{max}=1-2$ ώρες). Ο μέσος χρόνος ημιζωής τελικής φάσης της ριμπαβιρίνης μετά από εφάπαξ δόση Coregus κυμαίνεται από 140 έως 160 ώρες. Δεδομένα από τη βιβλιογραφία για τη ριμπαβιρίνη καταδεικνύουν ότι η απορρόφηση είναι εκτεταμένη, με περίπου το 10% μιας ραδιοσημασμένης δόσης να απεκκρίνεται στα κόπρανα. Ωστόσο, η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι περίπου 45-65%, που φαίνεται να οφείλεται σε μεταβολισμό πρώτης διόδου. Υπάρχει μια περίπου γραμμική σχέση μεταξύ δόσης και AUC_{0-t} κατόπιν εφάπαξ δόσεων 200-1200 mg ριμπαβιρίνης. Η μέση φαινόμενη κάθαρση της από στόματος χορηγούμενης ριμπαβιρίνης κατόπιν εφάπαξ δόσεων Coregus 600 mg κυμαίνεται από 22 έως 29 λίτρα/ώρα. Ο όγκος κατανομής είναι περίπου 4.500 λίτρα μετά από χορήγηση Coregus. Η ριμπαβιρίνη δεν δεσμεύεται από τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Η ριμπαβιρίνη έχει δείχθει ότι παράγει υψηλή δι- και ενδο-ατομική φαρμακοκινητική μεταβλητότητα κατόπιν εφάπαξ από του στόματος δόσεων Coregus (ενδο-ατομική μεταβλητότητα $\leq 25\%$ τόσο για την AUC όσο και τη C_{max}), η οποία μπορεί να οφείλεται σε εκτεταμένο μεταβολισμό πρώτης διόδου και μεταφορά εντός και εκτός του κυκλοφορικού συστήματος.

Η μεταφορά της ριμπαβιρίνης σε διαμερίσματα εκτός του πλάσματος έχει μελετηθεί πολύ εκτεταμένα σε ερυθρά αιμοσφαίρια και έχει αναγνωριστεί ότι γίνεται κυρίως μέσω ενός εξισορροπητικού νουκλεοσιδικού μεταφορέα τύπου e_s . Αυτός ο τύπος μεταφορέα υπάρχει σε όλους σχεδόν τους τύπους κυττάρων και μπορεί να ευθύνεται για το μεγάλο όγκο κατανομής της ριμπαβιρίνης. Η αναλογία των συγκεντρώσεων της ριμπαβιρίνης στο πλήρες αίμα/πλάσμα είναι περίπου 60:1. Η περίσσεια της ριμπαβιρίνης στο πλήρες αίμα υπάρχει ως νουκλεοτίδια ριμπαβιρίνης εντός των ερυθροκυττάρων ή εντοπιζόμενα στα ερυθροκύτταρα.

Η ριμπαβιρίνη έχει δύο μεταβολικές οδούς: 1) μια οδό αναστρέψιμης φωσφορυλίωσης, 2) μία οδό διασπάσεως που περιλαμβάνει αποριβοζυλίωση και υδρόλυση του αμιδίου προς τριαζολικό καρβοξικό μεταβολίτη. Η ριμπαβιρίνη καθώς και οι τριαζολο-καρβοξαμιδικοί μεταβολίτες και οι μεταβολίτες τριαζολο-καρβοξυλικού οξέος απεκκρίνονται από τους νεφρούς.

Μετά από χορήγηση επανειλημμένων δόσεων, η ριμπαβιρίνη συσσωρεύεται σε μεγάλο βαθμό στο πλάσμα με την αναλογία των $AUC_{12 \text{ ωρών}}$ επανειλημμένων δόσεων προς $AUC_{12 \text{ ωρών}}$ εφάπαξ δόσης να ισούται προς 6, με βάση βιβλιογραφικά στοιχεία. Κατόπιν από στόματος χορήγησης 600 mg δύο φορές ημερησίως, η σταθεροποιημένη κατάσταση επιτεύχθηκε περίπου σε 4 εβδομάδες, με μέση τιμή συγκεντρώσεων σταθεροποιημένης κατάστασης περίπου 2200 ng/ml. Με τη διακοπή της χορήγησης ο χρόνος ημιζωής ήταν περίπου 300 ώρες, γεγονός που πιθανόν αντικατοπτρίζει την αργή αποβολή από τα λοιπά πλην του πλάσματος διαμερίσματα.

Επίδραση της τροφής: Η βιοδιαθεσιμότητα μιας εφάπαξ από του στόματος δόσης 600 mg Coregus αυξήθηκε με τη συγχορήγηση ενός πολύ λιπαρού γεύματος. Οι παράμετροι έκθεσης $AUC_{(0-192h)}$ και C_{max} της ριμπαβιρίνης αυξήθηκαν κατά 42% και 66% αντίστοιχα, όταν το Coregus ελήφθη μαζί με ένα πολύ λιπαρό πρόγευμα συγκριτικά με τη λήψη του σε κατάσταση νηστείας. Η κλινική σημασία των αποτελεσμάτων αυτής της μελέτης εφάπαξ δόσης δεν είναι γνωστή. Η έκθεση στη ριμπαβιρίνη κατόπιν επανειλημμένης δοσολογίας όταν ελήφθη μαζί με τροφή ήταν συγκρίσιμη σε ασθενείς που λάμβαναν πεγκιντερφερόνη άλφα-2α και Coregus και ιντερφερόνη άλφα-2β και ριμπαβιρίνη. Συνιστάται η λήψη της ριμπαβιρίνης με τροφή έτσι ώστε να επιτυγχάνονται οι βέλτιστες συγκεντρώσεις της στο πλάσμα.

Νεφρική λειτουργία: Η φαινομενική κάθαρση της ριμπαβιρίνης είναι μειωμένη σε ασθενείς

με κάθαρση κρεατινίνης ≤ 50 ml/min, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD) σε χρόνια αιμοκάθαρση, εμφανίζοντας περίπου 30% της τιμής που βρέθηκε σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Με βάση μια μικρή μελέτη σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης ≤ 50 ml/min) που λάμβαναν ημερησίως μειωμένες δόσεις Coregus 600 mg και 400 mg, τα επίπεδα της ριμπαβιρίνης στο πλάσμα (AUC) βρέθηκαν αντίστοιχα να είναι υψηλότερα σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης >80 ml/min) που λάμβαναν την καθιερωμένη δοσολογία Coregus.

Οι ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD) σε χρόνια αιμοκάθαρση και οι οποίοι έλαβαν 200 mg Coregus ημερησίως, εμφάνισαν μέση τιμή ριμπαβιρίνης στο πλάσμα (AUC) περίπου 80% της τιμής που βρέθηκε με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία που λάμβαναν την καθιερωμένη δοσολογία Coregus 1000/1200 mg ημερησίως. Η ριμπαβιρίνη στο πλάσμα απομακρύνεται με αιμοκάθαρση με ποσοστό απομάκρυνσης περίπου 50%. Ωστόσο, εξαιτίας του μεγάλου όγκου κατανομής της ριμπαβιρίνης, σημαντικές ποσότητες ριμπαβιρίνης δεν απομακρύνονται αποτελεσματικά από τον οργανισμό με αιμοκάθαρση. Αυξημένα ποσοστά ανεπιθύμητων ενεργειών παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία που λάμβαναν δόσεις που αξιολογήθηκαν σε αυτή τη μελέτη. Αν και η δόση της ριμπαβιρίνης θα πρέπει να μειωθεί εάν χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σημαντική νεφρική δυσλειτουργία, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της ριμπαβιρίνης σε αυτούς τους ασθενείς που να υποστηρίζουν συγκεκριμένες συστάσεις για προσαρμογή της δόσης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Ηπατική λειτουργία: Η φαρμακοκινητική μιας εφάπαξ δόσης ριμπαβιρίνης σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (ταξινόμηση A, B ή C κατά Child-Pugh) είναι παρόμοια με την αντίστοιχη σε φυσιολογικούς μάρτυρες.

Χρήση σε ηλικιωμένους ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών: Δεν έχουν διενεργηθεί ειδικές φαρμακοκινητικές αξιολογήσεις σε ηλικιωμένα άτομα. Ωστόσο, σε μία δημοσιευμένη φαρμακοκινητική μελέτη πληθυσμού, η ηλικία δεν ήταν παράγοντας-κλειδί στην κινητική της ριμπαβιρίνης. Η νεφρική λειτουργία είναι ο καθοριστικός παράγοντας.

Ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 18 ετών: Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ριμπαβιρίνης δεν έχουν πλήρως αξιολογηθεί σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών. Το Coregus σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2α ή ιντερφερόνη άλφα-2α ενδείκνυται για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C μόνο σε ασθενείς 18 ετών ή μεγαλύτερους.

Φαρμακοκινητική σε πληθυσμιακές ομάδες: Διενεργήθηκε φαρμακοκινητική ανάλυση με βάση τον πληθυσμό χρησιμοποιώντας τιμές συγκεντρώσεων στο πλάσμα από πέντε κλινικές δοκιμές. Ενώ το σωματικό βάρος και η φυλή ήταν στατιστικά σημαντικές συνμεταβλητές στο πρότυπο κάθαρσης μόνο η επίδραση του σωματικού βάρους ήταν κλινικά σημαντική. Η κάθαρση αυξανόταν ως συνάρτηση του σωματικού βάρους και προβλέφθηκε ότι ποικίλλει μεταξύ 17,7 και 24,8 L/h σε σωματικό βάρος κυμαινόμενο από 44 έως 155 κιλά. Η κάθαρση της κρεατινίνης (σε χαμηλά επίπεδα των 34 ml/min) δεν επηρέασε την κάθαρση της ριμπαβιρίνης.

Μεταφορά στο σπερματικό υγρό: Έχει μελετηθεί η μεταφορά της ριμπαβιρίνης μέσω του σπέρματος. Οι συγκεντρώσεις ριμπαβιρίνης στο σπερματικό υγρό είναι περίπου δύο φορές υψηλότερη σε σύγκριση με τον ορό. Ωστόσο, έχει εκτιμηθεί ότι η συστηματική έκθεση στη ριμπαβιρίνη γυναίκας συντρόφου, μετά από σεξουαλική επαφή με ασθενή υπό θεραπεία, παραμένει εξαιρετικά περιορισμένη σε σύγκριση με τις θεραπευτικές συγκεντρώσεις της ριμπαβιρίνης στο πλάσμα.

5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια

Η ριμπαβιρίνη είναι εμβρυοτοξική και/ή τερατογόνος, σε δόσεις αρκετά χαμηλότερες της συνιστώμενης δόσης στον άνθρωπο σε όλα τα ζωικά είδη στα οποία έχουν διεξαχθεί επαρκείς μελέτες. Σημειώθηκαν δυσμορφίες του κρανίου, της υπερώας, των οφθαλμών, της σιαγόνας, των άκρων, του σκελετού και του γαστρεντερικού σωλήνα. Η συχνότητα εμφάνισης και η βαρύτητα των τερατογόνων δράσεων αυξήθηκε με την αύξηση της δόσης. Η επιβίωση των εμβρύων και των απογόνων μειώθηκε.

Τα ερυθροκύτταρα είναι ο πρωταρχικός στόχος της τοξικότητας της ριμπαβιρίνης σε μελέτες σε πειραματόζωα συμπεριλαμβανομένων μελετών σε σκυλιά και πιθήκους. Η αναιμία εμφανίζεται σύντομα μετά την έναρξη της δόσολογίας, αλλά είναι ταχύτατα αναστρέψιμη με τη διακοπή της θεραπείας. Παρατηρήθηκε υποπλαστική αναιμία μόνο σε επίμυς στην υψηλή δόση των 160 mg/kg/ημέρα στην υποχρόνια μελέτη.

Επανελημμένα σημειώθηκε μειωμένος αριθμός λευκοκυττάρων και/ή λεμφοκυττάρων στις μελέτες με επαναληπτική δόση ριμπαβιρίνης τόσο σε τρωκτικά όσο και σε σκύλους και παροδικά σε πιθήκους στους οποίους χορηγήθηκε ριμπαβιρίνη στην υποχρόνια μελέτη. Μελέτες τοξικότητας επαναληπτικών δόσεων σε επίμυς έδειξαν ελάττωση του λεμφικού ιστού του θύμου αδένος και/ή ελάττωση εξαρτώμενων από το θύμο αδένος περιοχών του σπληνός (περιαρτηριακά λεμφοειδή έλυτρα, λευκός πολφός) και των μεσεντερικών λεμφαδένων. Κατόπιν χορήγησης επανελημμένων δόσεων ριμπαβιρίνης σε σκύλους, σημειώθηκε αυξημένη διάταση / νέκρωση των εντερικών κρυπτών του δωδεκαδάκτυλου, καθώς και χρόνια φλεγμονή του λεπτού εντέρου και διάβρωση του ειλεού.

Σε μελέτες επαναληπτικής δόσολογίας σε μύς, για τη διερεύνηση προκαλούμενων από τη ριμπαβιρίνη δράσεων στους όρχεις και το σπέρμα, εμφανίστηκαν διαταραχές στο σπέρμα των πειραματόζωων σε δόσεις αρκετά χαμηλότερες των θεραπευτικών. Με τη διακοπή της θεραπείας, επήλθε ουσιαστικά πλήρης ανάκαμψη από την προκαλούμενη από τη ριμπαβιρίνη τοξικότητα στους όρχεις, μέσα σε ένα ή δύο κύκλους σπερματογένεσης.

Μελέτες τοξικότητας στο γενετικό υλικό έχουν τεκμηριώσει ότι η ριμπαβιρίνη ασκεί όντως κάποια τοξική δράση στο γενετικό υλικό. Η ριμπαβιρίνη ήταν δραστική σε μια *in vitro* δοκιμασία μετατροπής (transformation). Παρατηρήθηκε τοξική δράση στο γενετικό υλικό σε *in vivo* δοκιμασίες μικροπυρήνος σε μύς. Η κυρίαρχη θανατηφόρος δοκιμασία ήταν αρνητική σε επίμυς, υποδηλώνοντας ότι αν εμφανίζονται μεταλλάξεις σε επίμυς, αυτές δεν μεταβιβάζονται δια μέσου των αρρένων γαμετών. Η ριμπαβιρίνη είναι δυνητικός καρκινογόνος στον άνθρωπο.

Η χορήγηση συνδυασμού ριμπαβιρίνης και πεγκιντερφερόνης άλφα-2α δεν επέφερε καμμία μη αναμενόμενη τοξικότητα σε πιθήκους. Η κύρια σχετιζόμενη με τη θεραπεία μεταβολή ήταν αναστρέψιμη ήπια έως μέτρια αναιμία, η βαρύτητα της οποίας ήταν μεγαλύτερη αυτής που προκαλείται από καθεμία από τις δραστικές ουσίες, μόνη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου:

Άμυλο αραβοσίτου προζελατινοποιημένο
Άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατριούχο (Τύπου Α)
Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική
Άμυλο αραβοσίτου
Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη:

Υπρομελλόζη
Τάλκης
Τιτανίου διοξειδίο (E171)
Σιδήρου οξειδίο κίτρινο (E172)
Σιδήρου οξειδίο ερυθρό (E172)
Αιθυλοκυτταρίνης υδατικό εναιώρημα
Τριακετίνη

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

4 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το Coregus διατίθεται σε φιάλες πολυαιθυλενίου υψηλής πυκνότητας με βιδωτό πόμα πολυπροπυλενίου ασφαλές για τα παιδιά, που περιέχουν 28, 42, 112 ή 168 δισκία. Είναι δυνατόν να μην κυκλοφορούν όλα τα μεγέθη συσκευασίας.

6.6 Οδηγίες χρήσης και χειρισμού και απόρριψη

Καμία ειδική υποχρέωση
Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Υπεύθυνος αδείας κυκλοφορίας στην Ελλάδα:
Roche (Hellas) ΑΕ.
Αλαμάνας 4 & Δελφών
Μαρούσι 15125
Τηλ: 210 6166100
Fax: 210 6104524

Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας στην Κύπρο:
Γ. Α. Σταμάτης & Σία Λτδ
27 Ανδρέα Αραούζου
1076 Λευκωσία, Κύπρος

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ελλάδα: 84503/30-11-2009
Κύπρος: 19634

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 23.01.2003
Ημερομηνία ανανέωσης: 21.01.2008

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

3 Ιουλίου 2013