

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Copegus 200 mg comprimidos recubiertos con película.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 200 mg de ribavirina.

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 en combinación con otros medicamentos, para el tratamiento de la hepatitis C crónica (VHC).

#### 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.

Se debe consultar también la ficha técnica de los medicamentos que se utilizan en combinación con Copegus para el tratamiento de la hepatitis C.

#### Formade 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

#### Dosis a administrar

La dosis de Copegus se basa en el peso corporal del paciente, *genotipo viral* y *del producto que se utiliza en combinación* (ver tabla 1). Los comprimidos de Copegus se administran por vía oral, en dos tomas (mañana y noche) con la comida.

Tabla 1.Recomendaciones posológicas para Copegus según el medicamento utilizado en combinación		
Medicamento utilizado en combinación	Dosis diaria de Copegus	Número de comprimidos de 200mg
Antivirales de acción directa (AAD)	<75kg=1.000mg =>75 kg = 1.200 mg	5 x 200 mg (2 por la mañana, 3 por la noche) 6 x 200 mg (3 por la mañana, por la noche)
PegIFN alfa-2a <i>con AAD</i>	<75kg=1.000mg =>75 kg = 1.200 mg	5 x 200 mg (2 por la mañana, 3 por la noche) 6 x 200 mg (3 por la mañana, 3 por la noche)
PegIFN alfa-2a <i>sin AAD</i>	<b>Genotipo 2/3 sin tratamiento previo</b> <b>Genotipo 2/3/4 coinfectados por VIH</b>  800mg	4 x 200 mg (2 por la mañana, 2 por la noche) o 2 x 400 mg (1 por la mañana, 1 por la noche)
	<b>Genotipo 1/4</b> <b>Genotipo 2/3 tratados previamente</b> <b>Genotipo 1 coinfectados por VIH</b>  <75kg=1.000mg =>75 kg = 1.200 mg	5 x 200 mg (2 por la mañana, 3 por la noche) 6 x 200 mg (3 por la mañana, 3 por la noche)
IFN alfa-2a <i>sin AAD</i>	<75kg=1.000mg =>75 kg = 1.200 mg	5 x 200 mg (2 por la mañana, 3 por la noche) 6 x 200 mg (3 por la mañana, 3 por la noche)
PegIFN alfa-2b <i>con o sin AAD</i>	<65kg= 800 mg	4 x200 mg (2 por la mañana, 2 por la noche) o 2 x 400 mg (1 por la mañana, 1 por la noche)
	65-80kg= 1.000 mg	5 (2 por la mañana, 3 por la noche)
	81-105kg= 1.200 mg	6 (3 por la mañana 3 por la noche)
	>105kg= 1.400 mg	7 (3 por la mañana, 4 por la noche)

### Duración del tratamiento

La duración del tratamiento depende de los medicamentos con los que se esté combinando y puede depender de los diferentes pacientes o de las características de los virus incluyendo genotipo; estado de co-infección, historial de tratamiento previo o de la respuesta al tratamiento.

Se debe consultar la ficha técnica de los medicamentos que se utilizan en combinación con Copegus.

### Ajuste de la dosis ante reacciones adversas

La modificación de la dosis de Copegus depende de los medicamentos con los que se esté combinando. Si el paciente tiene una reacción adversa grave potencialmente relacionada con ribavirina, la dosis de ribavirina debe modificarse o interrumpirse, si es apropiado, hasta que la reacción adversa ceda o disminuya en gravedad. La Tabla 2 proporciona normas para la modificación y la interrupción de las dosis basadas en la concentración de hemoglobina del paciente y en el estado cardíaco.

<b>Tabla 2 Normas de modificación de la dosis para el manejo de la anemia debida al tratamiento</b>		
<u>Valores de laboratorio</u>	Reducir la dosis de Copegus a [1] [2] 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 $\geq 2$ 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

[1] Para pacientes que reciban una dosis de 1000 mg (>75 Kg) o 1200 mg (>75 Kg), la dosis de Copegus debe reducirse a 600 mg/día (administrados en un comprimido de 200mg por la mañana y dos comprimidos de 200mg 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 800mg diarios según el criterio del médico responsable. Sin embargo, no se recomiendan dosis más altas.

[2] Para pacientes que reciban una dosis de 800mg (<65 Kg)-1000 mg (65-80 Kg)-1200 mg (81-105 Kg) o de 1400 mg (>105 Kg), la primera reducción de la dosis de Copegus es de 200 mg/día (excepto en pacientes que reciban la dosis de 1400 mg, la reducción de la dosis debe ser de 400 mg/día). Si es necesario, la segunda reducción de la dosis de Copegus es de 200 mg/día adicionales. Los pacientes cuya dosis de Copegus se reduzca a 600mg diarios recibirán un comprimido de 200 mg por la mañana y dos comprimidos de 200mg por la noche.

Se debe consultar la ficha técnica de peginterferón alfa o interferón alfa para obtener información adicional sobre el ajuste de dosis e interrupción del tratamiento en caso de reacción adversa grave potencialmente relacionada con estos medicamentos.

### 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. Se debe reducir la dosis diaria total de Copegus en pacientes con aclaramiento de creatinina menor o igual a 50 ml/min como se muestra en la Tabla 3 (ver también sección 5.2)

<b>Tabla 3 Modificación de la dosis por insuficiencia renal</b>	
<b>Aclaramiento de creatinina</b>	<b>Dosis de Copegus (diaria)</b>
30 a 50 ml/min	Alternar las dosis, 200 mg y 400 mg cada dos días
Menos de 30 ml/min	200 mg diarios
Hemodiálisis	200 mg diarios

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).

Si se desarrollan reacciones adversas graves o anormalidades de laboratorio, si es apropiado, se debe interrumpir la administración de Copegus, hasta que las reacciones adversas se reduzcan o disminuyan en gravedad. Si la intolerancia persiste después de reestablecer el tratamiento con Copegus, se deberá

interrumpir el tratamiento con Copegus. No hay datos disponibles en pacientes pediátricos con insuficiencia renal.

*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.

*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 otros medicamentos para el tratamiento de la hepatitis C. Sólo se dispone de datos limitados de eficacia y seguridad en niños y adolescentes (6-18 años) en combinación con peginterferón alfa-2a. Se necesita una evaluación del beneficio/riesgo caso a caso respecto a la utilización de Copegus en niños (ver sección 4.4)

### **4.3. Contraindicaciones**

Copegus está contraindicado en los casos siguientes:

- hipersensibilidad a la ribavirina o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- 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.
- hemoglobinopatías (p ej. talasemia, anemia de células falciformes).

Se debe consultar también la ficha técnica de los medicamentos que se utilizan en combinación con Copegus para las contraindicaciones relacionadas con dichos medicamentos.

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Copegus no se debe utilizar en monoterapia

#### *Tratamiento con ribavirina en combinación con (peg)interferón alfa.*

Existen varias reacciones adversas graves asociadas al tratamiento con ribavirina en combinación con (peg)interferón alfa. Éstas incluyen:

- Efectos psiquiátricos graves y del sistema nervioso central (tales como depresión, ideación suicida, intento de suicidio y comportamiento agresivo, etc.)
- Trastornos oculares graves.
- Trastornos dentales y periodontales.
- Inhibición del crecimiento en niños y adolescentes que puede ser irreversible en algunos pacientes.

Se debe consultar la ficha técnica de (peg)interferón alfa para más detalles sobre las recomendaciones de monitorización y manejo respecto a estas reacciones adversas antes de iniciar el tratamiento.

*Riesgo teratogénico: Ver sección 4.6*

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 hasta en el 15% de los pacientes tratados con 1000/1200 mg 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.

Se ha descrito en la literatura que tras la administración de peginterferón y ribavirina en combinación con azatioprina puede producirse pancitopenia y supresión de la médula ósea entre la 3ª y la 7ª semana. Esta mielotoxicidad fue reversible en un plazo de 4 a 6 semanas tras la retirada del tratamiento antiviral del VHC junto con la azatioprina y no volvió a aparecer tras la reinstauración de cada tratamiento por separado (ver sección 4.5).

El uso de Copegus y peginterferón alfa-2a en tratamiento combinado en pacientes con hepatitis C crónica en los que fracasó el tratamiento previo no se ha estudiado suficientemente en pacientes que interrumpieron el tratamiento anterior debido a acontecimientos adversos hematológicos. Los profesionales sanitarios que consideren el tratamiento de estos pacientes deberán sopesar detenidamente los riesgos respecto a los beneficios del retratamiento.

*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 otros medicamentos. 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. 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 puede observarse un aumento considerable en las concentraciones plasmáticas de ribavirina, por lo tanto, se recomiendan ajustes de la dosis de Copegus en estos pacientes (ver sección 4.2 y 5.2)

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).

*Trasplante:* No se ha establecido la seguridad ni la eficacia del tratamiento con peginterferón-alfa-2a y Copegus en pacientes sometidos a trasplante de hígado o de otros órganos. Se han notificado casos de rechazo de injerto hepático y renal con peginterferón-alfa-2a, solo o en combinación con Copegus.

*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 ribavirina y los otros medicamentos. 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).

No se recomienda el uso concomitante de la ribavirina con zidovudina debido al aumento del riesgo de anemia (ver sección 4.5).

Durante el tratamiento, los pacientes coinfectados deben ser estrechamente vigilados en cuanto a los signos y síntomas de descompensación hepática (incluyendo ascitis, encefalopatía, sangrado de varices, deterioro de la función de síntesis hepática; ej. índice de Child-Pugh 7 o mayor). El índice de Child-Pugh puede verse afectado por factores relacionados con el tratamiento (hiperbilirrubinemia indirecta, albúmina disminuida) y no ser necesariamente atribuible a la descompensación hepática. Se debe suspender inmediatamente el tratamiento con Copegus en combinación con otros medicamentos en pacientes con descompensación hepática.

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.

*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, glucosa, creatinina sérica, pruebas funcionales hepáticas, ácido úrico). Los valores basales aceptables que se pueden considerar como referencia antes de comenzar el tratamiento con Copegus son:

Hemoglobina  $\geq 12$  g/dl (mujeres);  $\geq 13$  g/dl (hombres)

En pacientes coinfectados VIH-VHC, se dispone de datos limitados de eficacia y seguridad en pacientes con recuento de CD4 menor de 200 células/  $\mu$ l. 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.

#### **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 interaccionar mediado por enzimas del citocromo P450 se considera mínimo.

**Antiácidos:** La biodisponibilidad de 600 mg 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.

*Azatioprina:* La ribavirina, a través de un efecto inhibitorio sobre la inosina monofosfato deshidrogenasa, puede interferir con el metabolismo de la azatioprina, produciendo posiblemente una acumulación de 6-metilinosina monofosfato (6-MTIMP), la cual se ha asociado con mielotoxicidad en pacientes tratados con azatioprina. Se debe evitar el uso concomitante de Copegus y peginterferón alfa-2a con azatioprina. En casos individuales en los que el beneficio de la administración concomitante de Copegus con azatioprina supere el riesgo potencial, se recomienda realizar una estrecha monitorización hematológica durante el uso concomitante de azatioprina para identificar la aparición de signos de mielotoxicidad, interrumpiéndose el tratamiento con estos fármacos en el momento que aparezcan (ver sección 4.4).

#### *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).

Se han notificado casos de exacerbación de la anemia debido a ribavirina cuando zidovudina forma parte del tratamiento del VIH, aunque aún no se ha determinado el mecanismo exacto. No se recomienda el uso concomitante de la ribavirina con la zidovudina debido al aumento del riesgo de anemia (ver sección 4.4). Se debe considerar la sustitución de la zidovudina en el tratamiento antirretroviral combinado, si éste ha sido previamente establecido. Esto es especialmente importante en pacientes con historial conocido de anemia inducida por zidovudina.

#### **4.6. Fertilidad, 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 utilicen un método anticonceptivo eficaz, 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 espermatozoides a dosis inferiores a la dosis clínica. Se desconoce si la ribavirina contenida en el espermatozoides puede ejercer sus conocidos efectos teratogénicos en el momento de la fertilización del óvulo. En consecuencia, se debe aconsejar que o bien los pacientes varones o bien sus parejas femeninas en edad fértil utilicen un método anticonceptivo eficaz 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 o el interferón alfa u otros medicamentos utilizados en combinación con Copegus podrían afectar esta capacidad. Para mayor información consulte la ficha técnica de los medicamentos utilizados en combinación con Copegus.

#### **4.8. Reacciones adversas**

El problema de seguridad principal de la ribavirina es la anemia hemolítica que ocurre dentro de las primeras semanas de tratamiento. La anemia hemolítica asociada al tratamiento con ribavirina puede terminar en un deterioro de la función cardíaca y/o empeoramiento de una enfermedad cardíaca preexistente. En algunos pacientes se observó un incremento de los valores de ácido úrico y bilirrubina indirecta debido a la hemólisis (ver abajo y sección 4.4)

Las reacciones adversas incluidas en esta sección se notifican en ensayos clínicos y/o principalmente como reacciones adversas al fármaco en notificaciones espontáneas cuando es utilizado Copegus en combinación con interferón alfa-2a o peginterferón alfa-2<sup>a</sup>.

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.

Se debe consultar la ficha técnica de los medicamentos que se utilizan en combinación con Copegus sobre las reacciones adversas adicionales notificadas con estos medicamentos.

## Hepatitis C Crónica

Las reacciones adversas comunicadas más frecuentemente con Copegus en combinación con 180 µg de peginterferón alfa-2a fueron en su mayoría de intensidad leve a moderada. La mayor parte de ellas fueron manejables sin necesidad de interrumpir el tratamiento.

### Hepatitis C crónica en pacientes no respondedores previamente

En general, el perfil de seguridad de Copegus en combinación con peginterferón alfa-2a en pacientes no respondedores previamente fue similar al de pacientes no tratados previamente. En un ensayo clínico con pacientes no respondedores previamente a interferón alfa-2b pegilado/ribavirina, en el que los pacientes fueron expuestos a 48 ó 72 semanas de tratamiento, la frecuencia de retirada debido a reacciones adversas o a anomalías de laboratorio por el tratamiento con peginterferón alfa-2a y el tratamiento con Copegus fue 6% y 7% respectivamente, en los brazos de 48 semanas y 12% y 13%, respectivamente, en los brazos de 72 semanas. De forma similar, en pacientes con cirrosis o con transición a cirrosis, las frecuencias de retirada del tratamiento con peginterferón alfa-2a y del tratamiento con Copegus fueron más altas en los brazos de tratamiento de 72 semanas (13% y 15%) que en los brazos de 48 semanas (6% y 6%). Los pacientes que se retiraron del tratamiento anterior con interferón alfa-2b pegilado/ribavirina debido a toxicidad hematológica fueron excluidos del reclutamiento en este ensayo.

En otro ensayo clínico, los pacientes no respondedores con fibrosis avanzada o cirrosis (valor Ishak de 3 a 6) y recuentos basales de plaquetas tan bajos como 50.000/mm<sup>3</sup> fueron tratados durante 48 semanas. Las anomalías de laboratorio hematológicas observadas durante las primeras 20 semanas del ensayo incluyeron anemia (26% de los pacientes tenían un nivel de hemoglobina <10 g/dL), neutropenia (30% tenían un ANC <750/mm<sup>3</sup>) y trombocitopenia (13% tenían un recuento de plaquetas <50.000/mm<sup>3</sup>) (ver sección 4.4).

### 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<sup>+</sup> durante las primeras 4 semanas sin una reducción en el porcentaje de células CD4<sup>+</sup>. El descenso en el recuento de células CD4<sup>+</sup> 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 en pacientes coinfectados con recuento de células CD4<sup>+</sup> <200/µl. (ver Ficha Técnica de peginterferón alfa-2a).

La Tabla 4 muestra las reacciones adversas, notificadas en los pacientes que recibieron Copegus principalmente en combinación con peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a.

**Tabla 4 Reacciones adversas notificadas con Copegus principalmente en combinación con Peginterferón alfa-2a o Interferón 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	Frecuencia no conocida*
Infecciones e infestaciones		Infección de las vías respiratorias superiores, bronquitis, candidiasis oral, herpes simplex	Infecciones de las vías respiratorias inferiores, neumonía, infecciones del tracto urinario, infecciones de la piel	Endocarditis, otitis externa		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia, neutropenia	Trombocitopenia, linfadenopatía		Pancitopenia	Anemia aplásica	Aplasia eritrocitaria pura
Trastornos del sistema inmunológico			Sarcoidosis, tiroiditis	Anafilaxia, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide	Púrpura trombocitopénica idiopática o trombótica	Rechazo de injerto hepático y renal, Enfermedad Vogt-Koyanagi-Harada
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		Manía, trastornos bipolares, ideación homicida

<b>Tabla 4 Reacciones adversas notificadas con Copegus principalmente en combinación con Peginterferón alfa-2a o Interferón alfa-2a para pacientes con VHC</b>						
<b>Sistema corporal</b>	<b>Muy frecuentes ≥1/10</b>	<b>Frecuentes ≥1/100 a &lt; 1/10</b>	<b>Poco frecuentes ≥1/1.000 a &lt; 1/100</b>	<b>Raras ≥1/10.000 a &lt; 1/1.000</b>	<b>Muy raras &lt;1/10.000</b>	<b>Frecuencia no conocida*</b>
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	Neuropatía periférica	Coma, convulsiones, parálisis facial	Isquemia cerebral	
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	Desprendimiento de retina seroso
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo, otalgia, tinnitus	Pérdida de audición			
Trastornos cardiacos		Taquicardia, palpitaciones, edema periférico		Infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva, angina, taquicardia supraventricular, arritmia, fibrilación auricular, pericarditis		

**Tabla 4 Reacciones adversas notificadas con Copegus principalmente en combinación con Peginterferón alfa-2a o Interferón 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	Frecuencia no conocida*
Trastornos vasculares		Sofocos, hipotensión	Hipertensión	Hemorragia cerebral, vasculitis		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea, tos	Disnea de esfuerzo, epistaxis Nasofaringitis, congestión sinusal, congestión nasal rinitis, dolor de garganta	Broncoconstricción	Neumonitis intersticial con desenlace mortal, 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		Colitis isquémica, colitis ulcerativa, pigmentación lingual
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			Necrolisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, eritema multiforme	

<b>Tabla 4 Reacciones adversas notificadas con Copegus principalmente en combinación con Peginterferón alfa-2a o Interferón alfa-2a para pacientes con VHC</b>						
<b>Sistema corporal</b>	<b>Muy frecuentes ≥1/10</b>	<b>Frecuentes ≥1/100 a &lt; 1/10</b>	<b>Poco frecuentes ≥1/1.000 a &lt; 1/100</b>	<b>Raras ≥1/10.000 a &lt; 1/1.000</b>	<b>Muy raras &lt;1/10.000</b>	<b>Frecuencia no conocida*</b>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia, artralgia	Dolor de espalda, artritis, debilidad muscular, dolor óseo, dolor de cuello, dolor musculoesquelético, calambres musculares		Miositis		Rabdomiólisis
Trastornos renales y urinarios						Fallo renal, síndrome nefrótico
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Impotencia				
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Pirexia, escalofríos, dolor, astenia, fatiga, irritabilidad	Dolor torácico, enfermedad pseudogripal, malestar general, letargia, sofocos, sed				
Exploraciones complementarias		Pérdida de peso				
Lesiones traumáticas e intoxicaciones				Sobredosis		

\* Identificado en la experiencia post-comercialización

*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 suspender 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 mg 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 mg 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. 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 mg 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/mm<sup>3</sup> 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/mm<sup>3</sup> 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.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano:

[www.notificaram.es](http://www.notificaram.es)

#### **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.. Debido al gran volumen de distribución de la ribavirina, no se eliminan cantidades importantes de ribavirina de forma efectiva por hemodiálisis.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

## 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Nucleósidos y nucleótidos (excluidos los inhibidores de la transcriptasa inversa), código ATC: J05A P01

### Mecanismo de acción

La ribavirina es un análogo sintético de nucleósidos que ha demostrado actividad *invitro* frente a ciertos virus ARN y ADN. Se desconoce el mecanismo por el que la ribavirina ejerce su efecto frente al VHC.

En los pacientes con hepatitis C que recibieron tratamiento con 180 µg 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.

### Eficacia clínica y seguridad

#### Copegus en combinación con AAD

Consúltese la ficha técnica del agente antiviral directo correspondiente para una descripción completa de los datos clínicos de la combinación. Sólo está detallada en la ficha técnica actual la descripción del uso de Copegus con (peg)interferón.

#### Copegus en combinación con peginterferón alfa-2a

##### *Predicción de la respuesta*

Consúltese la ficha técnica de peginterferón alfa-2a.

##### *Resultados de los estudios en pacientes no tratados previamente*

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 Tabla13). Estos pacientes tenían la enfermedad de VIH estable y el recuento medio de células T-CD4 fue de alrededor de 500 células/µl.

El ensayo NV15801 (1.121 pacientes tratados) comparó la eficacia en 48 semanas de tratamiento con peginterferón alfa-2a (180 µg 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 5, 6, 9 y 13, 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.

<b>Tabla 5 Respuesta virológica en el total de la población (incluyendo pacientes cirróticos y no cirróticos)</b>			
	<b>Ensayo NV15942</b>	<b>Ensayo NV15801</b>	
	Copegus 1000/1200 mg y peginterferón alfa-2a 180 µg  (N=436) 48 semanas	Copegus 1000/1200 mg y peginterferón alfa-2a 180 µg  (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 6 y tabla 7, 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, 6 y 7).

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 6 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 µg  24 semanas	Copegus 1000/1200 mg  y PEG-IFN alfa-2a 180 µg  24 semanas	Copegus 800 mg  y PEG-IFN alfa-2a 180 µg  48 semanas	Copegus 1000/1200 mg  y PEG-IFN alfa-2a 180 µg  48 semanas	Copegus 1000/1200 mg  y PEG-IFN alfa-2a 180 µg  48 semanas	Ribavirina 1000/1200 mg  e Interferón alfa-2b 3 MUI  48 semanas
<b>Genotipo 1</b>	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)
<b>Genotipo 2/3</b>	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)
<b>Genotipo 4</b>	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 µg, 48 semanas vs Copegus 800 mg + peginterferón alfa-2a 180 µg, 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 µg, 48 semanas vs. Copegus 1000/1200 mg + peginterferón alfa-2a 180 µg, 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 7 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 Peginterferón alfa-2a 180 µg  24 semanas	Copegus 1000/1200 mg y Peginterferón alfa-2a 180 µg  48 semanas	Copegus 1000/1200 mg y Peginterferón alfa-2a 180 µg  24 semanas
<b>Genotipo 1 RVR</b>	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)
<b>Genotipo 1 sin RVR</b>	24% (21/87)	43% (95/220)	-
Baja carga viral	27% (12/44)	50% (31/62)	-
Alta carga viral	21% (9/43)	41% (64/158)	-
<b>Genotipo 4 RVR</b>	(5/6)	(5/5)	92% (22/24)
<b>Genotipo 4 sin RVR</b>	(3/6)	(4/6)	-

Baja carga viral=  $\leq 800.000$  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 8).

**Tabla 8 Recaída de la Respuesta Viroológica al final del tratamiento para pacientes con Respuesta Viroológica Rápida**

	Ensayo NV15942		Ensayo NV15801
	Copegus 1000/1200 mg y Peginterferón alfa-2a 180 µg  24 semanas	Copegus 1000/1200 mg y Peginterferón alfa-2a 180 µg  48 semanas	Copegus 1000/1200 mg y Peginterferón alfa-2a 180 µg  48 semanas
<b>Genotipo 1 RVR</b>	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)
<b>Genotipo 4 RVR</b>	(0/5)	(0/5)	0% (0/4)

Se examinó la posibilidad de reducir la duración del tratamiento a 16 semanas en pacientes con genotipo 2 ó 3 sobre la base de una respuesta virológica sostenida observada en pacientes con respuesta virológica rápida hacia la semana 4 en el ensayo NV17317 (ver Tabla 9).

En el ensayo NV17317 en pacientes infectados con genotipo viral 2 ó 3, todos los pacientes recibieron peginterferón alfa-2a 180 µg por vía subcutánea semanalmente y una dosis de Copegus de 800 mg y se distribuyeron aleatoriamente para recibir tratamiento durante 16 ó 24 semanas. En general, el tratamiento durante 16 semanas dio lugar a una respuesta viral sostenida más baja (65%) que el tratamiento durante 24 semanas (76%) ( $p < 0,0001$ ).

La respuesta viral sostenida alcanzada con 16 semanas de tratamiento y con 24 semanas de tratamiento fue también examinada en un análisis retrospectivo de subgrupo de pacientes que eran ARN-VHC negativos hacia la semana 4 y tenían una carga viral baja en el estado basal (ver Tabla 9).

**Tabla 9: Respuesta Viroológica Sostenida General y Basada en una Respuesta Viral Rápida en la Semana 4 en Pacientes con VHC Genotipo 2 ó 3 después de ser Tratados con Copegus en Combinación con Peginterferón alfa-2a**

<i>Ensayo NV17317</i>				
	<i>Copegus 800 mg y Peginterferón Alfa-2a 180 µg</i>	<i>Copegus 800 mg y Peginterferón Alfa-2a 180 µg</i>	<i>Diferencia de tratamiento IC<sub>95%</sub></i>	<i>valor p</i>
<b>Genotipo 2 ó 3</b>	65% (443/679)	76% (478/630)	-10,6% [-15,5% ; -0,06%]	<i>P</i> <0,0001
<b>Genotipo 2 ó 3 RVR</b>	82% (378/461)	90% (370/410)	-8,2% [-12,8% ; -3,7%]	<i>P</i> =0,0006
<i>Carga viral baja</i>	89% (147/166)	94% (141/150)	-5,4% [-12% ; 0,9%]	<i>P</i> =0,11
<i>Carga viral alta</i>	78% (231/295)	88% (229/260)	-9,7% [-15,9% ; -3,6%]	<i>P</i> =0,002

*Carga viral baja*= ≤ 800.000 UI/ml; *Carga viral alta*= > 800.000 UI/ml

*RVR*= respuesta viral rápida (ARN VHC negativa) hacia la semana 4

En la actualidad, cuando el tratamiento se acorta a 16 semanas, no está claro que una dosis más alta de Copegus (p.e. 1000/1200 mg/día según el peso corporal), se traduzca en una mayor RVS, que la dosis de 800 mg/día.

Los datos indicaron que la reducción del tratamiento a 16 semanas está asociado a un mayor riesgo de recaída (ver Tabla 10).

**Tabla 10: Recaída de la Respuesta Viroológica al final del Tratamiento en Pacientes con Genotipo 2 ó 3 con una Respuesta Viral Rápida**

<i>Ensayo NV17317</i>				
	<i>Copegus 800 mg y Peginterferón alfa- 2a 180 µg  16 semanas</i>	<i>Copegus 800 mg y Peginterferón alfa- 2a 180 µg  24 semanas</i>	<i>Diferencia de tratamiento IC<sub>95%</sub></i>	<i>valor p</i>
<b>Genotipo 2 ó 3 RVR</b>	15% (67/439)	6% (23/386)	9,3% [5,2% ; 13,6%]	<i>P</i> <0,0001

Carga viral baja	6% (10/155)	1% (2/141)	5% [0,6% ; 10,3%]	P=0,04
Carga viral alta	20% (57/284)	9% (21/245)	11,5% [5,6% ; 17,4%]	P=0,0002

Pacientes con hepatitis C crónica no respondedores a tratamiento previo

En el ensayo MV17150, los pacientes no respondedores a tratamiento previo con interferón alfa-2b pegilado más ribavirina fueron distribuidos aleatoriamente en cuatro tratamientos diferentes:

- 360 microgramos/semana de peginterferón alfa-2a durante 12 semanas, seguido por 180 µg/semana durante otras 60 semanas
- 360 microgramos/semana de peginterferón alfa-2a durante 12 semanas, seguido por 180 µg/semana durante otras 36 semanas
- 180 µg /semana de peginterferón alfa-2a durante 72 semanas
- 180 µg /semana de peginterferón alfa-2a durante 48 semanas

Todos los pacientes recibieron Copegus (1000 ó 1200 mg/día) en combinación con peginterferón alfa-2a. En todos los brazos de tratamiento hubo un periodo de seguimiento sin tratamiento de 24 semanas.

En los análisis de regresión múltiple y de análisis de grupo realizados para evaluar la influencia de la duración del tratamiento y el uso de la dosis de inducción se identificó claramente que una duración de tratamiento de 72 semanas es el principal indicador para conseguir una respuesta virológica sostenida. La Tabla 11 muestra las diferencias en respuesta virológica sostenida (RVS) sobre la base de la duración del tratamiento, la demografía y las mejores respuestas al tratamiento previo.

**Tabla 11: Respuesta Virológica (RV) y Respuesta Virológica Sostenida (RVS) en Pacientes con Respuesta Virológica en la Semana 12 después del Tratamiento con Copegus y Peginterferón alfa-2a en Terapia de Combinación en No respondedores a Peginterferón alfa-2b más Ribavirina**

	<b>Copegus</b> 1000/1200 mg y <b>Peginterferón</b> <b>alfa-2a</b> 360/180 ó 180 µg 72 ó 48 Semanas (N = 942) <b>Pacientes con</b> <b>RV en Semana 12<sup>a</sup></b> (N = 876)	<b>Copegus</b> 1000/1200 mg y <b>Peginterferón alfa-2a</b> 360/180 ó 180 µg 72 Semanas (N = 473) <b>RVS en Pacientes con</b> <b>RV en Semana 12<sup>b</sup></b> (N = 100)	<b>Copegus</b> 1000/1200 mg y <b>Peginterferón alfa-2a</b> 360/180 ó 180 µg 48 Semanas (N = 469) <b>RVS en Pacientes</b> <b>con</b> <b>RV en Semana 12<sup>b</sup></b> (N = 57)

<b>General</b>	18% (157/876)	57% (57/100)	35% (20/57)
Carga viral baja	35% (56/159)	63% (22/35)	38% (8/21)
Carga viral alta	14% (97/686)	54% (34/63)	32% (11/34)
<b>Genotipo 1/4</b>	17% (140/846)	55% (52/94)	35% (16/46)
Carga viral baja	35% (54/154)	63% (22/35)	37% (7/19)
Carga viral alta	13% (84/663)	52% (30/58)	35% (9/26)
<b>Genotipo 2/3</b>	58% (15/26)	(4/5)	(3/10)
Carga viral baja	(2/5)	---	(1/2)
Carga viral alta	(11/19)	(3/4)	(1/7)
<b>Estado de Cirrosis</b>			
Cirrosis	8% (19/239)	(6/13)	(3/6)
No cirrosis	22% (137/633)	59% (51/87)	34% (17/50)
<b>Mejor Respuesta durante Tratamiento Previo</b>			
descenso $\geq 2 \log_{10}$ en ARN VHC	28% (34/121)	68% (15/22)	(6/12)
descenso $< 2 \log_{10}$ en ARN VHC	12% (39/323)	64% (16/25)	(5/14)
Falta de mejor respuesta previa	19% (85/432)	49% (26/53)	29% (9/31)

Carga viral alta =  $> 800.000$  UI/ml, carga viral baja =  $\leq 800.000$  UI/ml.

a Se consideró que los pacientes en los que se alcanzó una supresión viral (ARN VHC indetectable,  $< 50$  UI/ml) en la semana 12, tienen una respuesta virológica en la semana 12. Se han excluido del análisis los pacientes para los que faltan resultados del ARN VHC en la semana 12.

b Se consideró que los pacientes en los que se alcanzó una supresión viral en la semana 12 pero de los que faltaban los resultados del ARN VHC al final del seguimiento eran no respondedores.

En el ensayo HALT-C, pacientes con hepatitis C crónica y fibrosis avanzada o cirrosis no respondedores a tratamiento previamente con interferón alfa o interferón alfa pegilado en monoterapia o en tratamiento combinado con ribavirina fueron tratados con 180  $\mu$ g/semana de peginterferón alfa-2a y 1000/1200 mg de Copegus diariamente. Los pacientes en los que se alcanzaron niveles indetectables de ARN VHC después de 20 semanas de tratamiento continuaron el tratamiento combinado con peginterferón alfa-2a más Copegus durante un total de 48 semanas y posteriormente fueron observados durante 24 semanas tras finalizar el tratamiento. La probabilidad de alcanzar una respuesta virológica sostenida varió dependiendo del régimen de tratamiento previo; (ver Tabla 12).

<b>Tabla 12 Respuesta Virológica Sostenida en HALT-C por Régimen de Tratamiento Previo en Población No Respondedora</b>	
<b>Tratamiento Previo</b>	<b>Copegus 1000/1200 mg y Peginterferón alfa-2a 180 <math>\mu</math>g 48 semanas</b>
<b>Interferón</b>	27% (70/255)
<b>Interferón pegilado</b>	34% (13/38)
<b>Interferón más ribavirina</b>	13% (90/692)
<b>Interferón pegilado más ribavirina</b>	11% (7/61)

*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  $\mu$ g/semana de peginterferón alfa-2a con una dosis de 800 mg/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.

#### Niños y adolescentes

En el estudio CHIPS (Chronic Hepatitis C International Paediatric Study) promovido por un investigador, se trató a 65 niños y adolescentes (6-18 años) con infección crónica por VHC con 100 µg/m<sup>2</sup> de peginterferón alfa 2a por vía subcutánea una vez a la semana y Copegus 15 mg/kg/día, durante 24 semanas (genotipos 2 y 3) ó 48 semanas (resto de genotipos). Los datos limitados de seguridad preliminares no mostraron una desviación evidente del perfil de seguridad conocido de esta combinación en adultos con infección crónica por VHC pero, es importante destacar, que no se ha descrito el posible impacto en el crecimiento. Los resultados de eficacia fueron similares a los descritos para adultos.

#### 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 13.

<b>Tabla 13 Respuesta Virológica 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</b>			
<b>Estudio NR15961</b>			
	<b>Interferón alfa-2a 3 MUI y Copegus 800 mg 48 semanas</b>	<b>Peginterferón alfa-2a 180 µg y Placebo 48 semanas</b>	<b>Peginterferón alfa-2a 180 µg y Copegus 800 mg 48 semanas</b>
<b>Todos los pacientes</b>	12% (33/285)*	20% (58/286)*	40% (116/289)*
<b>Genotipo 1</b>	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)
<b>Genotipo 2-3</b>	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 180 µg + Copegus 800mg vs. Interferón alfa-2a 3MUI + Copegus 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 µg + Copegus 800mg vs. peginterferón alfa-2a 180 µg: 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 180 µg: Odds Ratio (IC 95%) = 0,53 (0,33 a 0,85), valor p (estratificado por el test de Cochran-Mantel-Haenszel) = < 0,0084

En un estudio posterior (NV18209) en pacientes coinfectados con VHC del genotipo 1 y con VIH se comparó el tratamiento utilizando peginterferón alfa-2a 180 µg/semana bien con 800 mg o con 1000 mg (< 75 kg)/1200 mg (≥ 75 kg) de Copegus al día durante 48 semanas. El estudio no tenía la potencia suficiente para determinar aspectos de eficacia. Los perfiles de seguridad en ambos grupos de Copegus fueron acordes con el perfil de seguridad conocido del tratamiento de combinación de peginterferón alfa-2a

más Copegus y no indicaron ninguna diferencia relevante, con la excepción de un ligero incremento de anemia en el brazo de la dosis alta de Copegus.

### 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 mg existe aproximadamente una relación lineal entre la dosis y el  $AUC_{0-t}$ . El aclaramiento oral aparente medio de ribavirina tras dosis únicas de 600 mg 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 derribosilación 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 mg 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:* El aclaramiento aparente de ribavirina se encuentra reducido en pacientes con un aclaramiento de creatinina  $\leq 50$  ml/min, incluyendo pacientes con ERT (Enfermedad Renal Terminal) en hemodiálisis crónica, que presentan aproximadamente un 30% del valor presentado en pacientes con función renal normal. En base a un pequeño estudio en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina  $\leq 50$  ml/min) que recibieron dosis diarias reducidas de Copegus de 600 mg y 400 mg, las exposiciones de ribavirina en plasma ( $AUC$ ) respectivas fueron de un 20 a un 30 % mayores en comparación con los pacientes con función renal normal (aclaramiento de creatinina  $>80$  ml/min) que recibieron la dosis estándar de Copegus. En pacientes con ERT en hemodiálisis crónica y que recibieron dosis diarias de 200 mg de Copegus, se observó una exposición media de ribavirina ( $AUC$ ) que era aproximadamente un 20% menor en comparación del valor presentado en pacientes con función renal normal que recibieron la dosis diaria estándar de 1000/1200 mg de Copegus. La ribavirina en plasma se elimina por hemodiálisis con un coeficiente de extracción de aproximadamente el 50%; sin embargo, debido al gran volumen de distribución de la ribavirina, cantidades importantes de ribavirina no se eliminan de forma efectiva por hemodiálisis. En los pacientes con insuficiencia renal moderada y grave que recibieron las dosis evaluadas en este estudio se observó un aumento de la frecuencia de reacciones adversas a medicamentos.

Basándose en los modelos farmacocinéticos y simulaciones, se recomiendan ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal significativa (ver sección 4.2). Se espera que estos ajustes de dosis proporcionen niveles plasmáticos de ribavirina comparables a los alcanzados en pacientes con función renal normal que recibieron las dosis estándar de Copegus. La mayoría de las dosis recomendadas se obtuvieron de modelos y simulaciones FC y no se han estudiado en ensayos clínicos.

*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:* Para esta población de pacientes, se debe consultar la ficha técnica de los medicamentos que se indican en combinación con Copegus.

No se han realizado análisis farmacocinéticos con Copegus en pacientes menores de 18 años.

*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.

*Transferencia a través del esperma:*

Se ha estudiado la transferencia de ribavirina a través del esperma. Las concentraciones de ribavirina en esperma son aproximadamente el doble que las concentraciones en suero. Sin embargo, se ha estimado la exposición sistémica de ribavirina en la pareja femenina después de mantener relaciones sexuales con un paciente tratado y sigue siendo extremadamente limitada en comparación con las concentraciones plasmáticas terapéuticas 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 el aumento 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 mg/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 periarteriolar, 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  
carboximetilalmidón sódico (tipo A) (procedente de almidón de patata)  
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

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

4 años

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

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 y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

ROCHE FARMA, S.A.  
C/ Ribera del Loira, 50  
28042, Madrid

## **8. NÚMERO(S) 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**

Enero 2019

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>