

## **UPUTSTVO ZA LEK**

### **Copegus<sup>®</sup>, 200 mg, film tablete**

ribavirin

**Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da uzimate ovaj lek, jer ono sadrži informacije koje su važne za Vas.**

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom lekaru ili farmaceutu.
- Ovaj lek propisan je samo Vama i ne smete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi.
- Ukoliko Vam se javi bilo koje neželjeno dejstvo, obratite se Vašem lekaru ili farmaceutu. Ovo uključuje i bilo koje neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu. Vidite odeljak 4.

**U ovom uputstvu pročitacete:**

1. Šta je lek Copegus i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što uzmete lek Copegus
3. Kako se uzima lek Copegus
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek Copegus
6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

## 1. Šta je lek Copegus i čemu je namenjen

Ribavirin, antivirusna aktivna supstanca leka Copegus, inhibira umnožavanje mnogih tipova virusa, uključujući i hepatitis C virus (koji može da izazove infekciju jetre koja se zove hepatitis C).

Lek Copegus se koristi u kombinaciji sa drugim lekovima za lečenje određenih hroničnih oblika hepatitisa C.

Lek Copegus se može se koristiti jedino u kombinaciji sa drugim lekovima za lečenje hepatitisa C.  
Ne sme se uzimati sam.

Za više informacija pročitajte i Uputstvo za lek za druge lekove koji se koriste u kombinaciji sa lekom Copegus.

## 2. Šta treba da znate pre nego što uzmete lek Copegus

### Lek Copegus ne smete uzimati:

- Ukoliko ste alergični (preosetljivi) na ribavirin ili na bilo koju od pomoćnih supstanci ovog leka (navedene u odeljku 6).
- Ukoliko ste trudni ili dojite (vidite odeljak Trudnoća i dojenje).
- Ukoliko ste imali srčani udar ili ste imali drugo teže srčano oboljenje u prethodnih 6 meseci.
- Ukoliko imate poremećaj krvi kao što je anemija srpastih ćelija ili talasemija (slabljenje i uništavanje crvenih krvnih zrnaca).

Za više informacija pročitajte i Uputstvo za lek za druge lekove koji se koriste u kombinaciji sa lekom Copegus.

Nemojte uzimati lek Copegus u kombinaciji sa interferonima ili peginterferonima ukoliko imate uznapredovalo oštećenje jetre (npr. Vaša koža je postala žute boje i imate višak tečnosti u abdomenu).

### Upozorenja i mere opreza

Razgovarajte sa svojim lekarom pre nego što uzmete lek Copegus:

- ukoliko ste žena u reproduktivnom periodu (vidite odeljak Trudnoća i dojenje).
- ukoliko ste muškarac, a Vaša partnerka je u reproduktivnom periodu (vidite odeljak Trudnoća i dojenje).
- ukoliko imate srčane probleme. U tom slučaju Vaš lekar će Vas pažljivo kontrolisati. Preporučuje se da se uradi snimanje srca (EKG ili elektrokardiogram) pre početka i tokom terapije.
- ukoliko se pojavi novi problem sa srcem uz intenzivan zamor. Ovo može biti zbog toga što lek Copegus uzrokuje anemiju.
- ukoliko ste ikada imali anemiju (rizik od nastanka anemije uopšte je veći kod žena nego kod muškaraca).
- ukoliko imate problema sa bubrežima. Dozu leka Copegus je možda potrebno smanjiti.
- ukoliko ste imali transplantaciju organa (kao što je jetra ili bubreg) ili ukoliko planirate transplantaciju u skoroj budućnosti.
- ukoliko razvijete simptome alergijske reakcije kao što su teškoće pri disanju, zviždanje u plućima, iznenadno oticanje kože i sluzokože, svrab ili osip. Lečenje lekom Copegus treba odmah obustaviti i što pre potražiti lekarsku pomoć.
- ukoliko ste ikada imali depresiju ili imali simptome povezane sa depresijom (npr. osećanje tuge, potištenosti, itd.) dok uzimate lek Copegus (vidite odeljak 4).
- ukoliko ste odrasla osoba koja je bila ili pati od bolesti zavisnosti ( npr. alkohol ili droge).
- ukoliko ste mlađi od 18 godina. Efikasnost i bezbednost leka Copegus u kombinaciji sa peginterferonom alfa-2a ili interferonom alfa-2a nije dovoljno procenjena na pacijentima mlađim od 18 godina.
- ukoliko imate koinfekciju virusom HIV i lečite se nekim anti-HIV lekovima.
- ukoliko ste prekinuli terapiju za hepatitis C zbog anemije ili smanjenog broja krvnih zrnaca.
- ukoliko imate nekih problema sa jetrom.

Pre započinjanja lečenja lekom Copegus, mora se testirati bubrežna funkcija kod svih pacijenata. Vaš lekar takođe mora da uradi analizu krvi pre početka lečenja lekom Copegus. Testovi krvi moraju se ponoviti nakon 2 i 4 nedelje od započinjanja terapije, i nastaviti i kasnije onoliko često koliko to proceni lekar.

Ukoliko ste žena u reproduktivnom periodu, morate da uradite test na trudnoću pre početka terapije lekom Copegus, svakog meseca tokom terapije i tokom 4 meseca nakon završetka lečenja (videti odeljak Trudnoća i dojenje).

Sledeća teška neželjena dejstva su u vezi pre svega sa kombinacijom leka Copegus i interferona alfa-2a ili peginterferona alfa-2a, pročitajte Uputstvo za lek za druge lekove koji se koriste u kombinaciji sa lekom Copegus za detaljne informacije o bezbednosnom profilu tih lekova:

- Psihijatrijski poremećaji i uticaj na centralni nervni sistem (depresija, samoubilačke ideje, pokušaj samoubistva i agresivno ponašanje, itd.) Zatražite hitnu pomoć ukoliko primetite da postajete depresivni ili imate samoubilačke misli ili promene u ponašanju. Razmotrite mogućnost da zamolite nekog od članova Vaše porodice ili bliskog prijatelja da Vam pomognu i da Vam ukažu na znake depresije ili promene u ponašanju.
- Teški poremećaji vida.
- Dentalni ili periodontalni poremećaji: prijavljeni su dentalni ili poremećaji desni kod pacijenata na terapiji lekom Copegus u kombinaciji sa peginterferonom alfa-2a. Treba da perete zube detaljno dva puta dnevno i da idete na redovne preglede kod stomatologa. Dodatno, kod nekih pacijenata može da se javi povraćanje. Ukoliko vam se javi ova reakcija, isperite usta detaljno posle toga.
- Inhibicija rasta kod dece i adolescenata koja kod nekih pacijenata može biti ireverzibilna.

### **Drugi lekovi i Copegus**

Obavestite Vašeg lekara ili farmaceuta ako uzimate, donedavno ste uzimali ili ćete možda uzimati bilo koje druge lekove.

Pacijenti koji imaju i HIV infekciju: obavestite svog lekaru ukoliko uzimate i lekove za HIV infekciju.

Laktatna acidoza (nagomilavanje mlečne kiseline u organizmu koje dovodi do toga da krv postane kisela) i pogoršavanje funkcije jetre su neželjena dejstva visoko aktivne antiretrovirusne terapije (engl. *Highly Active Anti-Retroviral Therapy*, HAART), terapijskog režima za lečenje HIV. Ukoliko dobijate HAART, dodatak leka Copegus ili peginterferonU alfa-2a ili interferonU alfa-2a može da poveća rizik od nastanka laktatne acidoze ili insuficijencije jetre. Vaš lekar će pratiti razvoj ovih znakova i simptoma kod Vas.

Ukoliko uzimate zidovudin ili stavudin, jer ste HIV pozitivni ili bolujete od AIDS-a, moguće je da će lek Copegus smanjiti efekat ovih lekova. Stoga će Vam se redovno kontrolisati krv da se ustanovi da li se HIV infekcija ne pogoršava. Ukoliko se pogorša, Vaš lekar će možda odlučiti da prekine terapiju lekom Copegus. Štaviše, pacijenti koji dobijaju zidovudin u kombinaciji sa lekom Copegus i interferonima alfa imaju povećani rizik od nastanka anemije.

Ne preporučuje se istovremena primena leka Copegus i didanozina, (koji se koristi za lečenje HIV infekcije). Neka neželjena dejstva didanozina (npr. problemi sa jetrom, utrnulost i bol u rukama i/ili stopalima, pankreatitis) mogu se javiti češće.

Pacijenti koji primaju azatioprin u kombinaciji sa lekom Copegus i peginterferonom su u povećanom riziku od razvoja teških poremećaja krvi.

Pročitajte i Uputstvo za lek za druge lekove koji se koriste u kombinaciji sa lekom Copegus.

Ribavirin se može zadržati u Vašem organizmu i do 2 meseca nakon prekida terapije, stoga treba da proverite sa svojim lekarom ili farmaceutom pre nego što počnete terapiju nekim od lekova pomenutih u ovom uputstvu.

## **Trudnoća i dojenje**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da ste trudni ili planirate trudnoću, obratite se Vašem lekaru ili farmaceutu za savet pre nego što uzmete ovaj lek.

Lek Copegus može biti izuzetno štetan za plod; može uzrokovati urođene deformitete. Stoga, ukoliko ste **žena pacijent**, veoma je važno da izbegavate ostajanje u drugom stanju tokom lečenja i 4 meseca nakon prestanka terapije. Lek Copegus može oštetiti spermiju i na taj način oštetiti embrion (plod). Stoga, ukoliko ste **pacijent muškarac**, veoma je važno da Vaša partnerka izbegava da ostane u drugom stanju dok ste Vi na terapiji i 7 meseci nakon prestanka terapije.

Ukoliko ste **žena** u reproduktivnom periodu a uzimate lek Copegus, morate imati negativan test na trudnoću pre početka terapije, svakog meseca tokom trajanja terapije, kao i 4 meseca nakon prestanka terapije. I Vi i Vaš partner morate koristiti efektivnu kontracepciju tokom perioda terapije i 4 meseca nakon prestanka terapije. O ovome možete razgovarati sa svojim lekarom. Ukoliko se Vaš partner leči lekom Copegus, molimo pogledajte odeljak Ukoliko ste **muškarac**.

Ukoliko ste **muškarac** a lečite se lekom Copegus, izbegavajte polne odnose sa trudnom ženom ukoliko ne koristite kondom. Upotreba kondoma smanjuje mogućnost da ribavirin ostane u telu žene. Ukoliko Vaša partnerka nije trudna ali je u reproduktivnom periodu, mora raditi testove na trudnoću svakog meseca tokom Vaše terapije i 7 meseci nakon prestanka lečenja. Vi i Vaša partnerka morate da koristite efektivna kontraceptivna sredstva tokom Vaše terapije i 7 meseci nakon prestanka lečenja. O ovome možete razgovarati sa svojim lekarom. Ukoliko se Vaša partnerka leči lekom Copegus, molimo pogledajte odeljak Ukoliko ste **žena**.

Nije poznato da li se lek Copegus izlučuje u majčino mleko. Žene koje su na terapiji lekom Copegus ne treba da doje jer to može da naškodi odojčetu. Ukoliko je lečenje lekom Copegus neophodno, treba obustaviti dojenje.

Pročitajte i Uputstvo za lek za druge lekove koji se koriste u kombinaciji sa lekom Copegus za lečenje hepatitisa C.

## **Upravljanje vozilima i rukovanje mašinama**

Lek Copegus ima veoma mali uticaj na Vašu sposobnost da upravljate vozilima i rukujete mašinama. Međutim, drugi lekovi koje koristite u kombinaciji sa lekom Copegus mogu imati uticaja. Pročitajte i Uputstvo za lek za druge lekove koji se koriste u kombinaciji sa lekom Copegus.

## **3. Kako se uzima lek Copegus**

Uvek uzimajte ovaj lek tačno onako kako Vam je to objasnio Vaš lekar. Ukoliko niste sigurni proverite sa Vašim lekarom ili farmaceutom. Vaš lekar će odrediti odgovarajuću dozu na osnovu Vaše telesne mase, tipa virusa i leka koji koristite u kombinaciji sa lekom Copegus.

Preporučena doza leka Copegus se kreće u rasponu od 800 mg do 1400 mg dnevno, u zavisnosti od drugog leka koji se koristi u kombinaciji sa lekom Copegus:

- pacijenti koji uzimaju 800 mg/dan: 2 tablete leka Copegus od 200 mg ujutru i 2 tablete uveče
- pacijenti koji uzimaju 1000 mg/dan: 2 tablete leka Copegus od 200 mg ujutru i 3 tablete uveče
- pacijenti koji uzimaju 1200 mg/dan: 3 tablete leka Copegus od 200 mg ujutru i 3 tablete uveče
- pacijenti koji uzimaju 1400 mg/dan: 3 tablete leka Copegus od 200 mg ujutru i 4 tablete uveče.

U slučaju kombinovane terapije sa drugim lekovima, pratite doziranje koje Vam je preporučio Vaš lekar i pročitajte Uputstvo za lek drugog leka koji se koristi u kombinovanoj terapiji.

Progutajte tablete cele i uzimajte ih sa hranom.

S obzirom na to da je ribavirin teratogen (može izazvati abnormalnosti kod ploda), ovim tabletama treba pažljivo rukovati i **ne smeju se lomiti, niti mrviti**. Ako ste slučajno došli u kontakt sa oštećenim tabletama,

operite pažljivo vodom i sapunom sve površine koje su bile u dodiru sa sadržajem tablete. Ako Vam prašak iz tablete dospe u oči, isperite oči temeljno sterilnom vodom ili običnom vodom ako Vam sterilna voda nije pri ruci.

Vremenski period u kome treba uzimati film tablete leka Copegus varira u zavisnosti od tipa virusa kojim ste inficirani, drugog leka koji se koristi u kombinovanoj terapiji, Vašeg odgovora na terapiju i da li ste prethodno bili lečeni. Proverite sa svojim lekarom dužinu trajanja Vaše terapije i sledite njegove preporuke za dužinu trajanja terapije.

Ukoliko imate više od 65 godina, konsultujte svog lekara pre započinjanja terapije lekom Copegus.

Ukoliko imate utisak da je efekat leka Copegus suviše jak ili suviše slab, razgovarajte sa svojim lekarom ili farmaceutom.

Ako se tokom terapije razviju neka neželjena dejstva, lekar Vam može prilagoditi dozu ili prekinuti lečenje.

Pročitajte i Uputstvo za lek za druge lekove koji se koriste u kombinaciji sa lekom Copegus.

#### **Ako ste uzeli više leka Copegus nego što treba**

Ukoliko ste uzeli veću dozu leka Copegus nego što treba, odmah razgovarajte sa Vašim lekarom ili farmaceutom.

#### **Ako ste zaboravili da uzmete lek Copegus**

Ne uzimajte duplu dozu da biste nadoknadili propuštenu dozu.

Ako ste zaboravili da uzmete jednu dozu, uzmite je čim se setite, a narednu uzmite u uobičajeno vreme.

#### **Ako naglo prestanete da uzimate lek Copegus**

Samo Vaš lekar može odlučiti kada će se Vaše lečenje prekinuti. Nikada ne prekidajte lečenje na svoju ruku, jer se bolest od koje se lečite može vratiti ili pogoršati.

Ukoliko imate dodatna pitanja o upotrebi ovog leka, obratite se svom lekaru ili farmaceutu.

## **4. Moguća neželjena dejstva**

Kao i svi lekovi, ovaj lek može da prouzrokuje neželjena dejstva, iako ona ne moraju da se jave kod svih pacijenata koji uzimaju ovaj lek.

Tokom lečenja, lekar će Vam redovno uzimati uzorke krvi da bi pratio promene u belim krvnim zrnima (ćelije koje se bore protiv infekcije), crvenim krvnim zrnima (ćelije koje prenose kiseonik), trombocitima (ćelije koje zgrušavaju krv), promene u funkciji jetre ili promene drugih laboratorijskih vrednosti.

Pročitajte i Uputstvo za lek za druge lekove koji se koriste u kombinaciji sa lekom Copegus radi informacija o neželjenim dejstvima tih lekova.

Neželjena dejstva koja su nabrojana u ovom odeljku su uočena uglavnom u situacijama kada se lek Copegus daje u kombinaciji sa interferonom alfa-2a ili peginterferon alfa-2a.

Recite svom lekaru odmah ukoliko primetite pojavu nekog od navedenih neželjenih dejstava: jak bol u grudima, uporan kašalj, nepravilan srčani ritam, otežano disanje, konfuziju, depresiju, jak bol u stomaku, krv u stolici (ili crnu, katranastu stolicu), jako krvarenje iz nosa, povišenu telesnu temperaturu ili jezu, probleme sa vidom. Ova neželjena dejstva mogu biti ozbiljni i možda će Vam biti potrebna hitna medicinska pomoć.

Veoma česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek) koja su zabeležena tokom terapije pegilovanim interferonom alfa u kombinaciji sa ribavirinom su:

- Poremećaji krvi: anemija (smanjenje broja crvenih krvnih zrnaca), neutropenija (smanjenje broja belih krvnih zrnaca)
- Poremećaji metabolizma i ishrane: gubitak apetita
- Psihijatrijski poremećaji: osećaj depresije (neraspoloženje, osećaj beznadežnosti ili loš osećaj o sebi), nesаница
- Poremećaji nervnog sistema: glavobolja, slabljenje koncentracije i vrtoglavica
- Respiratorni poremećaji: kašalj, nedostatak daha
- Gastrointestinalni poremećaji: proliv, mučnina, bol u stomaku
- Poremećaji kože: opadanje kose, reakcije na koži (uključujući svrab, zapaljenje kože i suhu kožu)
- Mišićno-koštani poremećaji: bol u zglobovima, bol u mišićima
- Opšti poremećaji: povišena telesna temperatura, gubitak snage, zamor, drhtavica, jeza, bolovi i iritabilnost (lako se uznemirite)

Česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek) tokom terapije pegilovanim interferonom alfa u kombinaciji sa ribavirinom su:

- Infekcije: infekcija gornjih respiratornih puteva, bronhitis, gljivične infekcije u ustima i herpes (česta rekurentna virusna infekcija koja se najčešće javlja na usnama i u ustima)
- Poremećaji krvi: nizak broj trombocita (što utiče na zgrušavanje krvi) i uvećane limfne žlezde
- Endokrini poremećaji: povećana i smanjena aktivnost tireoidne žlezde
- Psihijatrijski poremećaji: promene raspoloženja/emocija, uznemirenost, agresivnost, nervoza, smanjen libido
- Poremećaji nervnog sistema: slabljenje pamćenja, iznenadni, kratkotrajni gubitak svesti, slabost, migrena, smanjena osetljivost kože, preterana osetljivost, osećaj peckanja, podrhtavanje, promene čula ukusa, košmari, pospanost
- Poremećaji oka: zamućen vid, bol u oku, zapaljenje oka i suvo oko
- Poremećaji uha: vertigo (osećaj okretanja ili nestabilnosti), bol u ušima, zujanje u ušima
- Kardiološki poremećaji: ubrzan srčani ritam, lupanje srca, oticanje ekstremiteta
- Vaskularni poremećaji: naleti crvenila praćeni osećajem vrućine, nizak krvni pritisak
- Respiratorni poremećaji: gubitak daha pri naporu, krvarenje iz nosa, zapaljenje nosa i grla, infekcije nosa i sinusa (šupljine ispunjene vazduhom u kostima glave i vrata), curenje nosa, zapaljenje grla
- Gastrointestinalni poremećaji: povraćanje, loše varenje, otežano gutanje, ulceracije u ustima, krvarenje desni, zapaljenje jezika i usta, flatulencija (ispuštanje gasova), otežano pražnjenje, suva usta
- Poremećaji kože: osip, pojačano preznojavanje, psorijaza, koprivnjača, ekcem, preosetljivost na svetlost, noćno znojenje
- Mišićno-koštani poremećaji: bol u leđima, zapaljenje zglobova, mišićna slabost, bol u kostima, bol u vratu, bol u mišićima, grčevi u mišićima
- Poremećaji reproduktivnog sistema: impotencija (nemogućnost održavanja erekcije)
- Opšti poremećaji: bol u grudima, bolest slična gripu, osećaj slabosti, letargija, valunzi, žeđ
- Ispitivanja: gubitak telesne mase

Povremena neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji uzimaju lek) tokom terapije pegilovanim interferonom alfa u kombinaciji sa ribavirinom su:

- Infekcije: infekcija donjih respiratornih puteva, urinarna infekcija, infekcija kože
- Poremećaji imunskog sistema: sarkoidoza (delovi zapaljenjskog tkiva koji se pojavljuju po telu), zapaljenje tireoidne žlezde
- Endokrini poremećaji: dijabetes (povišen šećer u krvi)
- Poremećaji metabolizma: dehidracija (gubitak tečnosti)
- Psihijatrijski poremećaji: suicidalne ideje, halucinacije (vidne, slušne obmane ili opažanje stvari koje realno ne postoje), bes
- Poremećaji nervnog sistema: periferna neuropatija (poremećaj nerava koji zahvata ekstremitete)
- Poremećaji oka: krvarenje retine (zadnji deo oka)
- Poremećaji uha i labirinta: gubitak sluha
- Vaskularni poremećaji: visok krvni pritisak
- Respiratorni poremećaji: zviždanje prilikom disanja

- Gastrointestinalni poremećaji: gastrointestinalno krvarenje, zapaljenje usana, zapaljenje desni
- Poremećaji jetre: poremećaj funkcije jetre

Retka neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 1000 pacijenata koji uzimaju lek) tokom terapije pegilovanim interferonom alfa u kombinaciji sa ribavirinom su:

- Infekcije: infekcije srca, zapaljenje spoljašnjeg uha
- Poremećaji krvi: teško smanjenje broja crvenih krvnih zrnaca, belih krvnih zrnaca i trombocita
- Poremećaji imunskog sistema: ozbiljne alergijske reakcije, sistemski eritemski lupus (bolest kod koje organizam napada sopstvene ćelije), reumatoidni artritis (autoimuno oboljenje)
- Psihijatrijski poremećaji: samoubistvo, psihotični poremećaji (teški problemi sa ličnošću i poremećajima normalnog socijalnog ponašanja)
- Poremećaji nervnog sistema: koma (duboka produžena nesvest), epileptični napadi, paraliza lica
- Poremećaji oka: zapaljenje ili oticanje optičkog nerva, zapaljenje mrežnjače, ulceracija rožnjače
- Kardiološki poremećaji: srčani udar, srčana insuficijencija, bol u srcu, ubrzani srčani ritam, poremećaji ritma ili zapaljenje srčanih ovojnica
- Vaskularni poremećaji: krvarenje u mozgu, vaskulitis (zapaljenje krvnih sudova)
- Respiratorni poremećaji: intersticijalna pneumonija (zapaljenje pluća sa smrtnim ishodom), zgrušavanje krvi u plućima
- Gastrointestinalni poremećaji: čir na želucu, zapaljenje pankreasa
- Poremećaji jetre: slabost jetre, zapaljenje žučnih puteva, masna jetra
- Mišićno-koštani poremećaji: zapaljenje mišića
- Povrede ili trovanja: predoziranje

Veoma retka neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 10000 pacijenata koji uzimaju lek) tokom terapije pegilovanim interferonom alfa u kombinaciji sa ribavirinom su:

- Poremećaji krvi: aplastična anemija (nemogućnost koštane srži da proizvodi crvena krvna zrnca, bela krvna zrnca i trombocite)
- Poremećaji imunskog sistema: idiopatska (ili trombotička) trombocitopenijska purpura (pojačano stvaranje modrica, krvarenja, smanjenje boja trombocita, anemija i ekstremna slabost)
- Poremećaji oka: gubitak vida
- Poremećaji nervnog sistema: moždani udar
- Poremećaji kože: toksična epidermalna nekroliza/*Stevens-Johnson-ov sindrom/erythema multiforme* (spektar osipa sa različitim stepenom težine koji može biti povezan sa formiranjem plikova u ustima, nosu, očima i drugim sluzokožama), angioedem (oticanje kože i sluzokože, postepeno oticanje lica i jezika, teškoće pri disanju)

Nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka):

- Poremećaji krvi: izolovana aplazija crvene krvne loze (teška forma anemije gde je produkcija eritrocita smanjena ili zaustavljena); može dati sptome poput osećaja zamora sa nedostatkom energije
- Poremećaji imunskog sistema: odbacivanje transplantirane jetre i bubrega, Vogt-Kojanagi-Harada sindrom – retko oboljenje koje se karakteriše gubitkom vida, sluha i pigmentacije kože
- Psihijatrijski poremećaji: manija (epizode razdražljivog raspoloženja) i bipolarni poremećaji (epizode razdražljivog raspoloženja koje se smenjuju sa tugom i osećajem beznadežnosti), ubilačke ideje
- Poremećaji oka: redak oblik odlublivanja retine sa tečnošću unutar retine
- Gastrointestinalni poremećaji: ishemični kolitis (nedovoljno snabdevanje creva krvlju), ulcerativni kolitis (zapaljenje debelog creva koje dovodi do pojave čira i proliva), promena boje jezika
- Mišićno-koštani poremećaji: ozbiljno oštećenje mišića i bol
- Poremećaji bubrega: prestanak adekvatne bubrežne funkcije, drugi bubrežni problemi

Ukoliko imate infekciju sa oba virusa, i HCV i HIV, i primete visoko aktivnu antiretrovirusnu terapiju (HAART), dodatak leka Copegus terapiji sa pegintereferonom alfa-2a ili intereferonom alfa-2a može kao sporedna neželjena dejstva da izazove: fatalno oštećenje jetre, perifernu neuropatiju (utrnulost, peckanje ili bol u rukama i stopalima), pankreatitis (simptomi mogu da obuhvataju bol u stomaku, mučninu i povraćanje), laktatnu acidozu (nagomilavanje mlečne kiseline u organizmu, koje dovodi do toga da krv postane kisela), grip, zapaljenje pluća, može uticati na labilnost (promene raspoloženja), apatiju (letargiju),

faringolaringealni bol (bol u zadnjem delu usta i grlu), heilitis (suve i ispucale usne), stečenu lipodistrofiju (povećana količina masnog tkiva u gornjem delu leđa i na vratu) i hromaturiju (promena u boji urina).

### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara ili farmaceuta. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navedena u ovom uputstvu. Prijavljivanjem neželjenih reakcija možete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka. Sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

## **5. Kako čuvati lek Copegus**

Čuvati lek van vidokruga i domašaja dece.

Ne smete koristiti lek Copegus posle isteka roka upotrebe naznačenog na pakovanju i etiketi nakon „Važi do:”. Datum isteka roka upotrebe se odnosi na poslednji dan navedenog meseca.

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

Nemojte koristiti lek ako je boca ili pakovanje oštećeno.

Neupotrebljivi lekovi se predaju apoteci u kojoj je istaknuto obaveštenje da se u toj apoteci prikupljaju neupotrebljivi lekovi od građana. Neupotrebljivi lekovi se ne smeju baciti u kanalizaciju ili zajedno sa komunalnim otpadom. Ove mere će pomoći u zaštiti životne sredine.

## **6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije**

### **Šta sadrži lek Copegus**

- Aktivna supstanca je ribavirin. Jedna film tableta sadrži 200 mg ribavirina.
- Pomoćne supstance su:  
Jezgro tablete: skrob, preželatizovan; natrijum-skrobglikolat (tip A); celuloza, mikrokristalna; skrob, kukuruzni; magnezijum-stearat;  
Obloga tablete: hipromeloza; talk; titan-dioksid (E171); gvožđe(III)-oksid, žuti (E172); gvožđe(III)-oksid, crveni (E172); etilceluloza, vodena disperzija; triacetin.

### **Kako izgleda lek Copegus i sadržaj pakovanja**

Film tablete su ravne, ovalne film tablete svetloružičaste boje sa utisnutom oznakom „RIB” i „200” sa jedne i „ROCHE” sa druge strane tablete.

Unutrašnje pakovanje leka je boca od polietilena visoke gustine (HDPE) sa sigurnosnim propilenskim poklopcem sa navojem.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi boca sa 168 film tableta i Uputstvo za lek.

### **Nosilac dozvole i proizvođač**

Nosilac dozvole:  
ROCHE D.O.O. BEOGRAD



Milutina Milankovića 11a  
Beograd

Proizvođač:  
F.HOFFMANN-LA ROCHE LTD,  
Wurmisweg  
Kaiseraugst, Švajcarska

**Ovo uputstvo je poslednji put odobreno**  
Maj, 2019.

#### **Režim izdavanja leka:**

Lek se može upotrebljavati u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi; izuzetno, lek se može izdavati i uz lekarski recept, u cilju nastavka terapije kod kuće, što mora biti naznačeno i overeno na poledini recepta.

#### **Broj i datum dozvole:**

515-01-01427-18-001 od 29.05.2019.

-----  
SLEDEĆE INFORMACIJE NAMENJENE SU ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM STRUČNJACIMA:

#### **Terapijske indikacije**

Lek Copegus je indikovano, u kombinaciji sa drugim lekovima, za terapiju hroničnog hepatitisa C (engl. *chronic hepatitis C*, CHC).

#### **Doziranje i način primene**

Terapiju treba da započne i prati lekar sa iskustvom u terapiji hroničnog hepatitisa C.  
Za dodatne informacije pročitajte i Sažetak karakteristika leka za lekove koji se koriste u kombinaciji sa lekom Copegus za terapiju hepatitisa C.

#### **Način primene**

Lek Copegus, film tablete, se primenjuju oralno u dve podeljene doze uz hranu (ujutru i uveče). S obzirom na teratogeni potencijal ribavirina, tablete se ne smeju mrviti niti lomiti.

#### **Doziranje**

#### **Doza koju treba primeniti**

Doza leka Copegus zavisi od telesne mase pacijenta, virusnog genotipa i leka koji se koristi u kombinaciji (videti Tabelu 1). Lek Copegus, film tablete, se primenjuju oralno u dve podeljene doze uz hranu (ujutru i uveče).

<b>Lek koji se koristi u kombinaciji</b>	<b>Dnevna doza leka Copegus</b>	<b>Broj tableta od 200 mg</b>
Direktno delujući antivirusni (engl. <i>direct acting antivirals</i> , DAA)	<75 kg = 1000 mg ≥75 kg = 1200 mg	5 x 200 mg (2 ujutru, 3 uveče) 6 x 200 mg (3 ujutru, 3 uveče)
Peginterferon alfa-2a sa DAA	<75 kg = 1000 mg ≥75 kg = 1200 mg	5 x 200 mg (2 ujutru, 3 uveče) 6 x 200 mg (3 ujutru, 3 uveče)

Peginterferon alfa-2a bez DAA	<b>Genotip 2/3 kod prethodno nelečenih pacijenata</b> <b>Genotip 2/3/4 kod koinfekcije HIV virusom</b>  800 mg	- -  4 x 200 mg (2 ujutru, 2 uveče)
	<b>Genotip 1/4</b> <b>Genotip 2/3 kod lečenih pacijenata</b> <b>Genotip 1 kod koinfekcije HIV virusom</b>  <75 kg = 1000 mg ≥75 kg = 1200 mg	-  5 x 200 mg (2 ujutru, 3 uveče) 6 x 200 mg (3 ujutru, 3 uveče)
Interferon alfa-2a bez DAA	<75 kg = 1000 mg ≥75 kg = 1200 mg	5 x 200 mg (2 ujutru, 3 uveče) 6 x 200 mg (3 ujutru, 3 uveče)
Peginterferon alfa-2b sa ili bez DAA	<65 kg = 800 mg 65 – 80 kg = 1000 mg 81 – 105 kg = 1200mg >105 kg = 1400 mg	4 x 200 mg (2 ujutru, 2 uveče) 5 (2 ujutru, 3 uveče)  <u>6 (3 ujutru, 3 uveče)</u>  <u>7 (3 ujutru, 4 uveče)</u>

### Dužina trajanja terapije

Trajanje terapije zavisi od vrste leka koji se kombinuje sa lekom Copegus i može zavistiti od nekoliko karakteristika samog pacijenta ili virusa, uključujući genotip, prisutne koinfekcije, prethodne terapije kao i odgovora tokom terapije.

Pogledajte Sažetak karakteristika leka koji se koristi u kombinaciji sa lekom Copegus.

### Prilagođavanje doze u slučaju neželjene reakcije

Prilagođavanje doze leka Copegus zavisi od leka sa kojim se kombinuje.

Ukoliko kod pacijenta dođe do pojave teške neželjene reakcije, koja je potencijalno u vezi sa upotrebom leka ribavirin, doza ribavirina mora da se modifikuje ili da se lek u potpunosti isključi, ukoliko je to potrebno, dok neželjena reakcija ne prođe ili se intenzitet ne smanji. U Tabeli 2 su date preporuke za prilagođavanje doze i prekid terapije na osnovu koncentracije hemoglobina i kardiološkog statusa pacijenta.

**Tabela 2. Uputstva za prilagođavanje doze u cilju kontrole anemije nastale usled lečenja ribavirinom**

Laboratorijske vrednosti	Smanjiti dozu leka Copegus do [1], [2] ako je:	Obustaviti primenu leka Copegus ako je:
--------------------------	--	---

Hemoglobin kod pacijenata koji nemaju kardiološke bolesti	<10 g/dL	<8,5 g/dL
Hemoglobin kod pacijenata koji imaju istoriju stabilne kardiološke bolesti	zmanjenje hemoglobina $\geq 2$ g/dL tokom bilo kog perioda od 4 nedelje tokom lečenja (trajno smanjenje doze)	<12 g/dL uprkos primene smanjene doze u periodu od 4 nedelje

[1] Za pacijente koji primaju dozu od 1000 mg (<75 kg) ili 1200 mg (>75 kg), doza leka Copegus treba da se smanji na 600 mg/dan (primenjena kao 1 tableta od 200 mg ujutru i 2 tablete od 200 mg uveče). Ukoliko se neželjene pojave povuku, može se početi sa dozom od 600 mg dnevno, koja se može povećati na 800 mg dnevno, prema odluci lekara. Međutim, vraćanje na veće doze se ne preporučuje.

[2] Kod pacijenata koji primaju dozu od 800 mg (<65 kg) - 1000 mg (65-80 kg) - 1200 mg (81-105 kg) ili 1400 mg (>105 kg), prvo smanjenje doze leka Copegus treba da bude za 200 mg dnevno (sem kod pacijenata koji primaju dozu od 1400 mg, kod njih bi smanjenje doze trebalo da bude za 400 mg dnevno). Ukoliko je neophodno, drugo smanjenje doze leka Copegus je za još dodatnih 200 mg dnevno. Pacijenti kod kojih je doza leka Copegus smanjena na 600 mg dnevno dobijaju jednu tabletu leka od 200 mg ujutru i 2 tablete leka od 200 mg uveče.

Pročitajte Sažetak karakteristika leka za peginterferon alfa ili interferon alfa zbog informacije o prilagođavanju doze i/ili prekidu terapije u slučaju pojave ozbiljnih neželjenih reakcija potencijalno povezanih sa terapijom tim lekovima.

### ***Posebne populacije***

*Primena leka kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega:* Preporučeni režim doziranja ribavirina (prilagođen za telesnu masu, gde je granična vrednost 75 kg) dovodi do znatnog povećanja koncentracija ribavirina u plazmi kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega. Ukupnu dnevnu dozu leka Copegus potrebno je smanjiti kod pacijenata sa vrednostima klirensa kreatinina manjim ili jednakom 50 mL/min, na način kako je prikazano u Tabeli 3 (videti takođe odeljak 5.2 u Sažetku karakteristika leka).

<b>Tabela 3 Prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega</b>	
<b>Klirens kreatinina</b>	<b>Dnevna doza leka Copegus</b>
30 do 50 mL/min	Naizmenična primena doze, 200 mg i 400 mg svakog drugog dana
Manje od 30 mL/min	200 mg dnevno
Hemodijaliza	200 mg dnevno

Terapiju treba započeti (ili nastaviti ako tokom terapije nastane oštećenje funkcije bubrega) uz maksimalan oprez i intenzivno praćenje koncentracija hemoglobina, sa primenom korektivnih mera, ako bude neophodno, tokom celog terapijskog perioda (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Ukoliko dođe do pojave teških neželjenih reakcija ili razvoja abnormalnih vrednosti laboratorijskih testova, treba prekinuti terapiju lekom Copegus, ukoliko je to neophodno, dok se neželjene reakcije ne povuku ili se ne smanji njihova težina. Ukoliko se intolerancija nastavi i nakon ponovnog uključivanja terapije lekom Copegus, terapiju treba prekinuti. Nema dostupnih podataka za pedijatrijsku populaciju sa oštećenjem funkcije bubrega.

*Primena leka kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre:* Funkcija jetre ne utiče na farmakokinetiku ribavirina (videti odeljak 5.2 u Sažetku karakteristika leka). Prema tome, nikakvo prilagođavanje doze leka Copegus nije potrebno kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre.

*Primena leka kod pacijenata starijih od 65 godina:* Izgleda da nema značajne povezanosti godina starosti pacijenata sa farmakokinetikom ribavirina. Međutim, kao i kod mlađih pacijenata, pre primene leka Copegus mora se proveriti bubrežna funkcija.

*Primena leka kod pacijenata mlađih od 18 godina:* Terapija lekom Copegus se ne preporučuje kod dece i adolescenata (mlađih od 18 godina), usled nedovoljno podataka o bezbednosti i efikasnosti primene ribavirina u kombinaciji sa drugim lekovima za terapiju hepatitisa C. Dostupni su samo ograničeni podaci o bezbednosti i efikasnosti kod dece i adolescenata (6-18 godina) u kombinaciji sa peginterferonom alfa-2a. Neophodna je procena koristi i rizika upotrebe leka Copegus kod dece, u svakom pojedinačnom slučaju (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

### **Kontraindikacije**

Primena leka Copegus je kontraindikovana u sledećim situacijama:

- Preosetljivost na ribavirin ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku Lista pomoćnih supstanci.
- Trudnice (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka). Lek Copegus se ne sme primeniti dok se ne dobije negativan test na trudnoću neposredno pred započinjanje terapije.
- Žene koje doje (videti odeljak Plodnost, trudnoća i dojenje).
- Istorija prethodne teške srčane bolesti, uključujući i nestabilne ili nekontrolisane kardiološke bolesti, u prethodnih šest meseci.
- Hemoglobinopatije (npr. talasemija, anemija srpastih ćelija).

Pročitajte i Sažetak karakteristika leka za lekove koji se koriste u kombinaciji sa lekom Copegus radi informacija o kontraindikacijama vezanim za te lekove.

### **Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

Lek Copegus se ne sme primenjivati kao monoterapija.

#### *Kombinovana terapija ribavirina i (peg)interferona alfa*

Postoji nekoliko teških neželjenih reakcija koje su u vezi sa kombinovanom terapijom ribavirina i (peg)interferona alfa. To su:

- Ozbiljne posledice za centralni nervni sistem i psihijatrijski poremećaji (kao što su depresija, samoubilačke ideje, pokušaj samoubistva, agresivno ponašanje i dr.)
- Teški poremećaji vida.
- Dentalni i periodontalni poremećaji.
- Inhibicija rasta kod dece i adolescenata koja kod nekih pacijenata može biti ireverzibilna.

Pre početka terapije pročitajte i Sažetak karakteristika leka za (peg)interferon alfa za detalje o preporučenom praćenju i terapiji ovih neželjenih reakcija.

*Teratogeni rizik:* videti odeljak Plodnost, trudnoća i dojenje.

Pre započinjanja terapije ribavirinom, lekar mora detaljno da obavesti pacijenta o teratogenim rizicima koje nosi ribavirin, neophodnosti efektivne i kontinuirane kontracepcije, mogućnosti da kontraceptivne metode ne budu efikasne i mogućim posledicama trudnoće tokom terapije ribavirinom. Za laboratorijsko praćenje trudnoće molimo pogledajte deo Laboratorijski testovi.

*Karcinogenost:* Ribavirin je mutagen u nekim *in vivo* i *in vitro* testovima genotoksičnosti. Ne može se isključiti potencijalno karcinogeno dejstvo ribavirina (videti odeljak 5.3 u Sažetku karakteristika leka).

*Hemoliza i kardiovaskularni sistem:* Smanjenje koncentracija hemoglobina na <10 g/dL zabeleženo je kod najviše 15% pacijenata koji su lečeni lekom Copegus u dozi od 1000/1200 mg tokom 48 nedelja u kombinaciji sa peginterferonom alfa-2a i do 19% pacijenata koji su ga dobijali u kombinaciji sa interferonom alfa-2a. Kada je lek Copegus 800 mg kombinovan sa peginterferonom alfa-2a tokom 24 nedelje, 3% pacijenata je imalo smanjenje koncentracija hemoglobina na <10 g/dL. Rizik od razvoja anemije je veći kod žena. Iako ribavirin nema direktnog kardiovaskularnog dejstva, anemija koja se javlja prilikom lečenja lekom Copegus može da dovede do pogoršanja srčane funkcije, ili pogoršavanja simptoma koronarne bolesti, ili i

jednog i drugog. Prema tome, lek Copegus se mora davati oprezno pacijentima koji već pate od srčanih bolesti. Kardiološki status se mora proceniti pre započinjanja terapije i pratiti klinički tokom same terapije. Ako dođe do pogoršanja, terapiju treba obustaviti (videti odeljak Doziranje i način primene). Pacijenti sa istorijom kongestivne srčane insuficijencije, infarkta miokarda i/ili prethodnih ili trenutnih aritmijskih poremećaja moraju se pažljivo pratiti. Preporučuje se da se kod pacijenata koji već imaju kardiološke abnormalnosti radi elektrokardiogram pre i tokom ciklusa terapije. Srčane aritmije (prvenstveno supraventrikularne) obično reaguju na konvencionalnu terapiju, ali može biti potreban i prekid terapije.

U literaturi su prijavljeni slučajevi pancitopenije i supresije koštane srži koji se javljaju unutar 3 do 7 nedelja nakon primene ribavirina i peginterferona zajedno sa azatioprinom. Ova mijelotoksičnost je reverzibilnog karaktera i povlači se za 4 do 6 nedelja nakon obustave antivirusne terapije za HCV i pratećeg azatioprina i nije se javljala nakon ponovnog uvođenja ili primene ovih lekova kao monoterapije (videti odeljak Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija).

Kombinovana terapija lekom Copegus i peginterferonom alfa-2a kod pacijenata sa hroničnim hepatitisom C, koji prethodno nisu odgovorili na terapiju, nije adekvatno ispitivana u grupi pacijenata koji su prekinuli terapiju zbog pojave hematoloških neželjenih događaja. Lekari koji razmatraju terapiju ovih pacijenata treba pažljivo da procene rizike u odnosu na koristi od ponovne terapije.

*Akutna preosetljivost:* Ako se razvije akutna reakcija preosetljivosti (npr. urtikarija, angioedem, bronhokonstrikcija, anafilaksa), lek Copegus se mora odmah obustaviti i mora se uvesti odgovarajuća medikamentozna terapija. Prolazni osip ne iziskuju prekid terapije.

*Funkcija jetre:* Kod pacijenata koji razvijaju dokaze o hepatičkoj dekompenzaciji tokom terapije, primenu leka Copegus u kombinaciji sa drugim lekovima treba obustaviti. Kada je povećanje vrednosti ALT progresivno i klinički značajno, uprkos smanjenju doze, ili je praćeno povećanim koncentracijama direktnog bilirubina, terapiju treba prekinuti.

*Oštećenje funkcije bubrega:* Farmakokinetika ribavirina je izmenjena kod pacijenata sa poremećajem funkcije bubrega zbog smanjenja klirensa kod tih pacijenata. Prema tome, preporučuje se da se bubrežna funkcija procenjuje kod svih pacijenata pre uvođenja leka Copegus, preporučljivo je određivanjem klirensa kreatinina pacijenata. Značajno povećanje koncentracija ribavirina u plazmi viđa se kod pacijenata sa serumskim kreatininom  $>2$  mg/dL ili klirensom kreatinina  $<50$  mL/minut, zbog toga se kod ovih pacijenata preporučuje prilagođavanje doze leka Copegus (videti odeljke Doziranje i način primene i 5.2 u Sažetku karakteristika leka).

Tokom terapije treba intenzivno pratiti koncentracije hemoglobina i po potrebi preduzeti korektivne mere (videti odeljak Doziranje i način primene).

*Transplantacija:* Bezbednost i efikasnost terapije peginterferonom alfa-2a i lekom Copegus nije još utvrđena kod pacijenata sa transplantiranom jetrom i transplantiranim drugim organima. Odbacivanje grafta nakon transplantacije jetre i bubrega je prijavljeno kod monoterapije peginterferonom alfa-2a ili u kombinaciji sa lekom Copegus.

*Istovremena infekcija HIV-om i HCV-om:* Pažljivo pročitajte Sažetke karakteristika lekova za antiretrovirusne lekove koji se uzimaju istovremeno sa HCV terapijom da biste bili svesni toksičnih specifičnosti i načina zbrinjavanja za svaki lek, kao i potencijala za preklapanje toksičnosti ribavirina i drugih lekova. U studiji NR 15961, kod pacijenata koji su istovremeno lečeni sa stavudinom i interferonom uz ribavirin ili bez njega, incidencija pankreatitisa i/ili laktoacidoze bila je 3% (12/398).

Pacijenti sa hroničnim hepatitisom C i HIV koinfekcijom koji primaju visoko aktivnu antiretrovirusnu terapiju (engl. *Highly Active Anti-Retroviral Therapy*, HAART) mogu biti izloženi povećanom riziku od ozbiljnih neželjenih dejstava (npr. laktoacidoze, periferne neuropatije, pankreatitisa).

Pacijenti koinficirani HIV/HCV i uznapredovalom cirozom koji primaju HAART, mogu takođe biti izloženi i povećanom riziku od hepatičke dekompenzacije i moguće smrti ako budu lečeni lekom Copegus u

kombinaciji sa interferonima. U referentne vrednosti kod koinficiranih pacijenata sa cirozom koje mogu biti povezane sa hepatičkom dekompenzacijom spadaju: povećane koncentracije bilirubina u serumu, smanjenje koncentracije hemoglobina, povećane vrednosti alkalne fosfataze ili smanjen broj trombocita, kao i terapija didanozinom (ddI). Prema tome, treba biti oprezan kada se dodaje peginterferon alfa-2a i lek Copegus uz terapiju HAART (videti odeljak Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija).

Istovremena primena ribavirina i zidovudina se ne preporučuje zbog povećanog rizika od anemije (videti odeljak Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija).

Tokom terapije pacijenata inficiranih HIV/HCV treba pažljivo pratiti znake i simptome pojave hepatičke dekompenzacije (uključujući ascites, encefalopatiju, krvarenje iz variksa jednjaka, poremećaj sintetske funkcije jetre; npr. *Child-Pugh* skor 7 ili veći). *Child-Pugh* skor može biti izmenjen zbog faktora zavisnih od terapije (tj. indirektna hiperbilirubinemija, smanjen albumin) i nije obavezno povezan sa hepatičkom dekompenzacijom. Terapiju lekom Copegus sa drugim lekovima treba odmah prekinuti kod pacijenata kod kojih je došlo do hepatičke dekompenzacije.

Istovremena primena leka Copegus sa didanozinom se ne preporučuje zbog rizika od mitohondrijalne toksičnosti (videti odeljak Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija). Štaviše, istovremenu primenu leka Copegus i stavudina treba izbegavati kako bi se ograničio rizik od preklapanja mitohondrijalne toksičnosti.

*Laboratorijski testovi:* Standardni hematološki testovi i biohemija krvi (kompletna krvna slika i diferencijalna slika, broj trombocita, elektroliti, glukoza, kreatinin u serumu, funkcionalni testovi jetre, mokraćna kiselina) moraju se uraditi kod svih pacijenata pre nego što se terapija započne. Prihvatljive referentne vrednosti koje se mogu smatrati smernicama pre uvođenja leka Copegus su:

Hemoglobin  $\geq 12$  g/dL (žene);  $\geq 13$  g/dL (muškarci)

Kod pacijenata inficiranih HIV/HCV, postoje ograničeni podaci o efikasnosti i bezbednosti kod ispitanika sa brojem CD4 ispod 200 ćelija/mikrolitru. Prema tome, potreban je oprez kod pacijenata koji imaju mali broj CD4.

Laboratorijsku procenu treba sprovoditi druge i četvrte nedelje terapije, i potom periodično kako je klinički primereno.

*Žene u reproduktivnom periodu:* Žene se moraju podvrgavati rutinskim testovima na trudnoću koji se rade jednom mesečno tokom terapije i 4 meseca posle nje. Žene koje su partnerke muških pacijenata moraju se takođe podvrgavati rutinskim testovima na trudnoću koji se rade jednom mesečno tokom terapije i 7 meseci posle nje.

Vrednosti mokraćne kiseline mogu da se povećaju tokom terapije lekom Copegus zbog hemolize, pa se potencijal za razvoj gihta mora pažljivo pratiti kod pacijenata koji imaju ovu predispoziciju.

### **Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Ispitivanja interakcije sprovedena su sa ribavirinom u kombinaciji sa peginterferonom alfa-2a, interferonom alfa-2b i antacidima. Koncentracije ribavirina su slične kada se daje sam ili u kombinaciji sa interferonom alfa-2b ili peginterferonom alfa-2a.

Svaki potencijal za interakciju može biti prisutan do 2 meseca (5 poluvremena eliminacije za ribavirin) po obustavljanju terapije lekom Copegus zbog njegovog dugog poluvremena.

Rezultati *in vitro* studija u kojima su korišćeni preparati mikrozoma jetre pacova i čoveka nisu ukazali na metabolizam ribavirina koji bi bio posredovan citohrom P450 enzimima. Ribavirin ne inhibiše citohrom P450 enzime. Nema dokaza ni iz ispitivanja toksičnosti da ribavirin indukuje enzime jetre. Prema tome, postoji minimalni potencijal za interakcije posredovane enzimima P450.

*Antacidi:* Biološka raspoloživost ribavirina od 600 mg smanjuje se sa istovremenim davanjem antacida koji sadrže magnezijum, aluminijum i metikon;  $PIK_{ef}$  smanjuje se za 14%. Moguće je da je smanjena biološka raspoloživost u ovoj studiji posledica usporenog transporta ribavirina ili izmenjenog pH. Ova interakcija se ne smatra klinički relevantnom.

*Analozi nukleozida:* Pokazano je da ribavirin *in vitro* inhibira fosforilaciju zidovudina i stavudina. Klinički značaj ovih nalaza nije poznat. Međutim, ovi *in vitro* nalazi ukazuju na mogućnost da paralelno uzimanje leka Copegus sa zidovudinom ili stavudinom može da dovede do povećane koncentracije HIV-a u plazmi. Prema tome, preporučuje se da se pažljivo prate nivoi HIV RNK u plazmi kod pacijenata koji se paralelno leče lekom Copegus i jednim od ova dva leka. Ako dođe do porasta nivoa HIV RNK, upotreba leka Copegus paralelno sa inhibitorima reverzne transkriptaze mora se preispitati.

*Didanozin (ddl):* Istovremena primena ribavirina i didanozina se ne preporučuje. Kada se didanozin primenjuje istovremeno sa ribavirinom, izloženost didanozinu ili njegovom aktivnom metabolitu (dideoksiadenozin 5'-trifosfat) se *in vitro* povećava. Slučajevi insuficijencije jetre sa fatalnim ishodom, kao i periferna neuropatija, pankreatitis i simptomatična hiperlaktatemija/laktoacidoza prijavljeni su pri primeni sa ribavirinom.

*Azatioprin:* Ribavirin, zbog inhibitornog efekta na inozin-monofosfat dehidrogenazu, može ometati metabolizam azatioprina dovodeći do mogućeg nagomilavanja 6-metilinozin monofosfata (6-MTIMP), koji je povezan sa mijelotoksičnošću kod pacijenata koji su lečeni azatioprinom. Upotrebu leka Copegus i peginterferona alfa-2a, istovremeno sa azatioprinom treba izbegavati. U pojedinačnim slučajevima gde korist od upotrebe leka Copegus istovremeno sa azatioprinom nadmašuje potencijalni rizik, preporučuje se pažljiv hematološki nadzor da bi se prepoznali znaci mijelotoksičnosti, u kom slučaju bi terapija ovim lekovima trebalo da se prekine (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

#### *Pacijenti istovremeno inficirani HIV-om i HCV-om*

Nisu zabeleženi vidljivi dokazi interakcija lekova kod 47 pacijenata inficiranih sa HIV-HCV koji su završili 12-nedeljnu farmakokinetičku podstudiju ispitivanja dejstva ribavirina na intraćelijsku fosforilaciju nekih inhibitora nukleozidne reverzne transkriptaze (lamivudin i zidovudin ili stavudin). Međutim, zbog velike varijabilnosti, intervali pouzdanosti su bili veoma široki. Izgleda da koncentracija ribavirina u plazmi nije pod uticajem paralelnog davanja inhibitora nukleozidne reverzne transkriptaze (NRTI).

Prijavljeno je pogoršanje anemije uzrokovane upotrebom ribavirina, kada se koristi u kombinaciji sa zidovudinom u lečenju HIV-a, iako tačni mehanizmi nisu još uvek razjašnjeni. Istovremena primena ribavirina i zidovudina nije preporučljiva zbog povećanog rizika od anemije (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka). Treba razmotriti zamenu zidovudina unutar kombinovanog ART režima, ukoliko je on već uspostavljen. Ovo bi posebno bilo od značaja kod pacijenata koji su ranije imali zabeleženu anemiju indukovanu zidovudinom.

#### **Plodnost, trudnoća i dojenje**

*Preklinički podaci:* Kod svih životinjskih vrsta kod kojih su obavljena odgovarajuća ispitivanja pokazan je značajan teratogeni i/ili embriocidni potencijal ribavirina čak i kada se koristi u dozama koje su daleko ispod doza koje se preporučuju za kliničku upotrebu. Zabeležene su malformacije lobanje, nepca, očiju, vilice, udova, skeleta i gastrointestinalnog trakta. Incidencija i težina teratogenih dejstava povećavali su se sa povećanjem doze ribavirina. Bilo je smanjeno preživljavanje fetusa i potomstva.

*Žene:* Lek Copegus ne smeju koristiti trudne žene (videti odeljak Kontraindikacije i odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka). Mora se posebno voditi računa da žene izbegavaju trudnoću. Terapija lekom Copegus se ne sme započinjati dok se ne dobije negativan test na trudnoću neposredno pre započinjanja terapije. Može se desiti da svaka metoda kontracepcije zakaže. Prema tome, od presudnog je značaja da žene u reproduktivnom periodu koriste efektivnu kontracepciju tokom terapije i 4 meseca po okončanju terapije. Tokom ovog perioda moraju se rutinski raditi testovi na trudnoću svakog meseca. Ako do trudnoće dođe tokom ove terapije ili u roku od 6 meseci po prestanku terapije, pacijentkinji se mora objasniti značajan teratogeni rizik ribavirina na fetus.

*Pacijenti muškog pola i njihove partnerke:* Mora se izuzetno voditi računa da se izbegava trudnoća partnerki pacijenata muškog pola koji uzimaju lek Copegus. Ribavirin se nagomilava intraćelijski i iz organizma se eliminiše veoma sporo. U ispitivanjima na životinjama, ribavirin je dovodio do promena u spermi u dozama koje su bile ispod kliničkih doza. Nije poznato da li će ribavirin koji se nalazi u spermi imati poznata teratogena dejstva na oplodjenje jajne ćelije. Prema tome, i pacijente muškog pola i njihove partnerke koje su u reproduktivnom periodu treba savetovati da koriste efektivne oblike kontracepcije tokom terapije lekom Copegus i tokom 7 meseci po okončanju terapije. Test na trudnoću se mora uraditi pre početka terapije. Muškarcima čije su partnerke već trudne treba savetovati da koriste kondom da se na najmanju meru svede prenošenje ribavirina na partnerku.

*Laktacija:* Nije poznato da li se ribavirin izlučuje u majčino mleko. Zbog rizika od pojave neželjenih reakcija kod odojčadi, dojenje se mora prekinuti pre započinjanja ove terapije.

### **Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Lek Copegus nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Međutim, peginterferon alfa ili interferon alfa ili drugi lekovi koji se koriste u kombinaciji sa lekom Copegus mogu imati uticaja. Za dodatne informacije pročitajte Sažetak karakteristika leka za druge lekove koji se koriste u kombinaciji sa lekom Copegus.

### **Neželjena dejstva**

Najvažniji bezbednosni rizik ribavirina je hemolitička anemija koja se javlja tokom prvih nedelja terapije. Hemolitička anemija koja je povezana sa terapijom ribavirinom može dovesti do pogoršanja kardiološke funkcije i/ili već postojećih kardioloških bolesti. Kod nekih pacijenata su primećene povećane vrednosti mokraćne kiseline i vrednosti indirektnog bilirubina koje su u vezi sa hemolizom (videti u nastavku i odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Neželjeni događaji koji su nabrojani u ovom odeljku su prijavljeni tokom kliničkih studija i/ili su prijavljeni kao neželjene reakcije iz spontanijh prijava pre svega kada je lek Copegus korišćen u kombinaciji sa interferonom alfa-2a i peginterferonom alfa-2a.

Neželjeni događaji prijavljeni kod pacijenata koji primaju lek Copegus u kombinaciji sa interferonom alfa-2a su u suštini isti kao i oni prijavljeni kod pacijenata koji primaju lek Copegus u kombinaciji sa peginterferonom alfa-2a.

Unutar svake grupe učestalosti neželjena dejstva su prikazana po opadajućoj ozbiljnosti.

Pročitajte Sažetak karakteristika leka ostalih lekova koji se koriste u kombinaciji sa lekom Copegus radi dodatnih informacijama o neželjenim dejstvima prijavljenim kod tih lekova.

### **Hronični hepatitis C**

Najčešće prijavljeni neželjeni događaji leka Copegus u kombinaciji sa peginterferonom alfa-2a u dozi od 180 mikrograma bili su uglavnom blagi do umereni. Većina njih se mogla kontrolisati bez obustavljanja terapije.

### **Hronični hepatitis C kod pacijenata koji nisu odgovorili na prethodnu terapiju**

Sve u svemu, bezbednosni profil leka Copegus, u kombinaciji sa peginterferonom alfa-2a, kod pacijenata koji nisu odgovorili na prethodnu terapiju je sličan kao kod prethodno nelečenih pacijenata. U kliničkoj studiji u kojoj su pacijenti, koji prethodno nisu odgovorili na terapiju pegilovanim interferonom alfa-2b u kombinaciji sa ribavirinom, bili izloženi peginterferonu alfa-2a i leku Copegus 48 ili 72 nedelje, učestalost ispadanja iz studije zbog neželjenih događaja ili laboratorijskih abnormalnosti, uzrokovanih terapijom peginterferonom alfa-2a i lekom Copegus, bila je 6% i 7% u grupi pacijenata lečenih 48 nedelja, odnosno 12% i 13% u grupi pacijenata lečenih 72 nedelje. Slično, kod pacijenata sa cirozom ili potencijalnom cirozom, učestalost prekidanja terapije peginterferonom alfa-2a i lekom Copegus bila je veća u grupi pacijenata koji su lečeni 72 nedelje (13% i 15%), nego u grupi pacijenata koji su lečeni 48 nedelja (6% i



6%). Pacijenti koji nisu odgovorili na prethodnu terapiju pegilovanim interferonom alfa-2b i ribavirinom, a koji su razvili hematološku toksičnost, su bili isključeni iz studije.

U drugoj kliničkoj studiji, pacijenti koji nisu odgovorili na prethodnu terapiju, sa uznapredovalom fibrozom ili cirozom (Isak skor 3 do 6), i nivoom trombocita na početku studije manjim od  $50000/\text{mm}^3$ , lečeni su 48 nedelja. Hematološke laboratorijske abnormalnosti, zapažene unutar prvih 20 nedelja od početka studije su bile anemija (26% pacijenata je imalo hemoglobin  $<10 \text{ g/dL}$ ), neutropenija (30% je imalo ukupan broj neutrofila  $<750/\text{mm}^3$ ) i trombocitopenija (13% je imalo broj trombocita  $<50000/\text{mm}^3$ ) (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

#### Hronični hepatitis C i HIV koinfekcija

Kod pacijenata inficiranih HIV/HCV, profil kliničkih neželjenih događaja koji su prijavljeni za terapiju peginterferonom alfa-2a (sam ili u kombinaciji sa ribavirinom) bio je sličan onima koji su zabeleženi kod pacijenata koji imaju HCV monoinfekciju. Kod pacijenata inficiranih HIV/HCV koji dobijaju kombinovanu terapiju lekom Copegus i peginterferonom alfa-2a, sledeća neželjena dejstva prijavljena su kod  $\geq 1\%$  do  $\leq 2\%$  pacijenata: hiperlaktacidemija/laktatna acidoza, influenza, pneumonija, poremećaj afekta-labilnost, apatija, faringolaringealni bol, heilitis, stečena lipodistrofija i hromaturija. Terapija peginterferon alfa-2a je povezana sa smanjenjem apsolutnog broja CD4+ ćelija u prve 4 nedelje, bez smanjenja procenta CD4+ ćelija. Smanjenje broja CD4+ ćelija bilo je reverzibilno po smanjenju doze ili prekidu terapije. Upotreba peginterferona alfa-2a nije imala primetnog negativnog uticaja na kontrolu HIV viremije tokom terapije ili praćenja. Ograničeni podaci o bezbednosti postoje za pacijente sa koinfekcijom i brojem CD4+ ćelija  $<200/\text{mikrolitara}$  (videti Sažetak karakteristika leka za peginterferon alfa-2a).

U Tabeli 4 prikazana su neželjena dejstva prijavljena kod pacijenata koji su primali terapiju lekom Copegus primarno u kombinaciji sa peginterferonom alfa-2a ili interferonom alfa-2a.

<b>Tabela 4 Neželjena dejstva prijavljena kod HCV pacijenata koji su primali terapiju lekom Copegus primarno u kombinaciji sa peginterferonom alfa-2a ili sa interferonom alfa-2a</b>						
<b>Sistem organa</b>	<b>Veoma često <math>\geq 1/10</math></b>	<b>Često <math>\geq 1/100</math> do <math>&lt; 1/10</math></b>	<b>Povremeno <math>\geq 1/1000</math> do <math>&lt; 1/100</math></b>	<b>Retko <math>\geq 1/10000</math> do <math>&lt; 1/1000</math></b>	<b>Veoma retko <math>&lt; 1/10000</math></b>	<b>Nepoznate učestalosti *</b>
Infekcije i infestacije		Infekcija gornjih respiratornih puteva, bronhitis, oralna kandidijaza, herpes simpleks	Infekcija donjih respiratornih puteva, pneumonija, infekcija urinarnog trakta, infekcija kože	Endokarditis, zapaljenje spoljašnjeg uha		
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Anemija, neutropenija	Trombocitopenija, limfadenopatija		Pancitopenija	Aplastična anemija	Izolovana aplazija crvene krvne loze

<b>Sistem organa</b>	<b>Veoma često ≥1/10</b>	<b>Često ≥1/100 do &lt; 1/10</b>	<b>Povremeno ≥1/1000 do &lt; 1/100</b>	<b>Retko ≥1/10000 do &lt; 1/1000</b>	<b>Veoma retko &lt;1/10000</b>	<b>Nepoznate učestalosti *</b>
Poremećaji imunskog sistema			Sarkoidoza, tireoiditis	Anafilaksa, sistemski eritemski lupus, reumatoidni artritis	Idiopatska ili trombotička trombocitopenijska purpura	Odbacivanje jetrinog i bubrežnog grafta, Vogt-Kojanagi-Harada sindrom
Endokrini poremećaji		Hipotireoidizam, hipertireoidizam	Dijabetes			
Poremećaji metabolizma i ishrane	Anoreksija		Dehidracija			
Psihijatrijski poremećaji	Depresija, nesanica	Promene raspoloženja, emocionalni poremećaji, anksioznost, agresivnost, nervoza, smanjenje libida	Suicidalne ideje, halucinacije, bes	Suicid, psihotični poremećaji		Manija, bipolarni poremećaji, ubilačke ideje
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja, vrtoglavica, slabljenje koncentracije	Oslabljena memorija, sinkopa, slabost, migrena, hipoestezija, hiperestezija, parestezija, tremor, oštećenja čula ukusa, košmari, somnolencija	Periferna neuropatija	Koma, konvulzije, paraliza facijalisa	Cerebralna ishemija	
Poremećaji oka		Zamućen vid, bol u oku, zapaljenje oka, kseroftalmija	Retinalna hemoragija	Optička neuropatija, papiloedem, retinalni vaskularni poremećaj, retinopatija, kornealne ulceracije	Gubitak vida	Odlubljenje retine

<b>Sistem organa</b>	<b>Veoma često ≥1/10</b>	<b>Često ≥1/100 do &lt; 1/10</b>	<b>Povremeno ≥1/1000 do &lt; 1/100</b>	<b>Retko ≥1/10000 do &lt; 1/1000</b>	<b>Veoma retko &lt;1/10000</b>	<b>Nepoznate učestalosti *</b>
Poremećaji uha i labirinta		Vertigo, bol u uhu, tinitus	Gubitak sluha			
Kardiološki poremećaji		Tahikardija, palpitacije, periferni edem		Infarkt miokarda, kongestivna srčana insuficijencija, angina, supraventrikularna tahikardija, aritmija, atrijalna fibrilacija, perikarditis		
Vaskularni poremećaji		Naleti crvenila praćeni osećajem vrućine, hipotenzija	Hipertenzija	Cerebralna hemoragija, vaskulitis		
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Dispnea, kašalj	Dispnea pri naporu, epistaksa, nazofaringitis, kongestija sinusa, nazalna kongestija, rinitis, zapaljenje grla	Zviždanje prilikom disanja	Intersticijalna pneumonija sa smrtnim ishodom, plućna embolija		
Gastrointestinalni poremećaji	Dijareja, mučnina, abdominalni bol	Povraćanje, dispepsija, disfagija, ulceracije u ustima, krvarenje desni, glositis, stomatitis, flatulencija, konstipacija, suva usta	Gastrointestinalno krvarenje, heilitis, gingivitis	Peptički ulkus, pankreatitis		Ishemični kolitis, ulcerativni kolitis, pigmentacija jezika
Hepatobilijarni poremećaji			Poremećaj funkcije jetre	Insuficijencija jetre, holangitis, masna jetra		

Sistem organa	Veoma često ≥1/10	Često ≥1/100 do < 1/10	Povremeno ≥1/1000 do < 1/100	Retko ≥1/10000 do < 1/1000	Veoma retko <1/10000	Nepoznate učestalosti *
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Alopecija, dermatitis, pruritus, suva koža	Osip, pojačano preznojavanje, psorijaza, urtikarija, ekcem, poremećaji kože, fotosenzitivne reakcije, noćno znojenje			Toksična epidermalna nekroliza, <i>Stevens-Johnson-ov</i> sindrom, angioedem, <i>erythema multiforme</i>	
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Mialgija, artralgija	Bol u leđima, artritis, mišićna slabost, bol u kostima, bol u vratu, mišićno-koštani bol, grčevi u mišićima		Miozitis		Rabdomioli za
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema						Insuficijencija bubrega, nefrotski sindrom
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki		Impotencija				
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Pireksija, rigori, bol, astenija, zamor, iritabilnost	Bol u grudima, bolest slična gripu, osećaj slabosti, letargija, valunzi, žeđ				
Ispitivanja		Gubitak telesne mase				
Povrede i trovanja				Predoziranje		

\* Identifikovani kroz postmarketinško iskustvo

*Laboratorijske vrednosti:* U kliničkim ispitivanjima kombinovane terapije leka Copegus sa peginterferonom alfa-2a ili interferonom alfa-2a, većina slučajeva abnormalnih laboratorijskih vrednosti zbrinjavana je prilagođavanjem doze (videti odeljak Doziranje i način primene). Sa kombinovanom terapijom lekom Copegus i peginterferonom alfa-2a, do 2% pacijenata razvija povećane vrednosti ALT koje dovode do prilagođavanja doze ili prekida terapije.

Hemoliza je jedan od vidova toksičnosti terapije ribavirinom i dozno je zavisna. Smanjenje hemoglobina do <10 g/dL zabeleženo je kod čak do 15% pacijenata koji su 48 nedelja primali lek Copegus 1000/1200 mg u kombinaciji sa peginterferonom alfa-2a i do 19% pacijenata u kombinaciji sa interferonom alfa-2a. Kada se lek Copegus 800 mg kombinuje sa peginterferonom alfa-2a tokom 24 nedelje, kod 3% pacijenata se beleži

smanjenje koncentracija hemoglobina do <10 g/dL. U većini slučajeva, do smanjenja hemoglobina dolazi u ranoj fazi terapije i stabilizuje se kompenzatornim porastom broja retikulocita.

Većina slučajeva anemije, leukopenije i trombocitopenije su bile blage (SZO gradus 1). Laboratorijske promene SZO gradusa 2 prijavljene su za hemoglobin (4% pacijenata), leukocite (24% pacijenata) i trombocite (2% pacijenata). Umerena (apsolutni broj neutrofila (engl. *absolute neutrophil count*, ANC): 0,749-0,5 x 10<sup>9</sup>/L) i teška (ANC:<0,5 x 10<sup>9</sup>/L) neutropenija uočena je kod 24% (216/887) i 5% (41/887) pacijenata koji su primali kombinovanu terapiju leka Copegus 1000/1200 mg u kombinaciji sa peginterferonom alfa-2a.

Povećanje mokraćne kiseline i vrednosti indirektnog bilirubina povezano sa hemolizom uočeno je kod nekih pacijenata koji su lečeni lekom Copegus u kombinaciji sa peginterferonom alfa-2a ili interferonom alfa-2a, a vrednosti su se vraćale na nivoe od pre uvođenja terapije u roku od 4 nedelje po okončanju terapije. U retkim slučajevima (2/755), ovo je bilo povezano i sa kliničkim manifestacijama (akutni giht).

#### *Laboratorijske vrednosti za pacijente sa HIV/HCV infekcijom*

Iako se hematološka toksičnost ispoljena kao neutropenija, trombocitopenija i anemija pojavljivala češće kod pacijenata sa istovremenom HIV/HCV infekcijom, većina ovih slučajeva se mogla zbrinuti prilagođavanjem doze i upotrebom faktora rasta, a retko je bila neophodna prerana obustava terapije. Smanjenje nivoa ANC na ispod 500 čelija/mm<sup>3</sup> zabeleženo je kod 13% procenata koji su primali monoterapiju peginterferon alfa-2a i kod 11% onih koji su primali kombinovanu terapiju. Smanjenje broja trombocita na ispod 50000/mm<sup>3</sup> zabeleženo je kod 10% pacijenata koji su primali monoterapiju peginterferonom alfa-2a i kod 8% onih koji su primali kombinovanu terapiju. Anemija (hemoglobin <10 g/dL) je prijavljena kod 7% pacijenata koji su primali monoterapiju peginterferonom alfa-2a i kod 14% onih koji su primali kombinovanu terapiju.

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
Fax: +381 (0) 39 51 131  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### **Preoziranje**

U kliničkim studijama nije bilo prijavljenih slučajeva preoziranja lekom Copegus. Hipokalcemija i hipomagnezemija su zabeleženi kod pacijenata koji su uzimali doze do četiri puta veće od maksimalno preporučenih doza. U mnogim od ovih slučajeva, ribavirin je primenjivan intravenski. Zbog velikog volumena distribucije ribavirina, značajna količina ribavirina se efektivno ne uklanja hemodijalizom.

#### **Lista pomoćnih supstanci**

##### Jezgro tablete:

Skrob, preželatinizovan  
Natrijum-skrobglikolat (tip A)  
Celuloza, mikrokristalna  
Skrob, kukuruzni  
Magnezijum-stearat

##### Obloga tablete:

Hipromeloza  
Talk  
Titan-dioksid (E 171)

Gvožđe(III)-oksid, žuti (E 172)  
Gvožđe(III)-oksid, crveni (E 172)  
Etilceluloza, vodena disperzija  
Triacetin

**Inkompatibilnost**

Nije primenjivo.

**Rok upotrebe**

4 godine.

**Posebne mere opreza pri čuvanju**

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

**Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje leka je boca od polietilena visoke gustine (HDPE) sa sigurnosnim propilenskim poklopcem sa navojem.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi boca sa 168 film tableta i Uputstvo za lek.

**Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Nema specijalnih zahteva.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.