

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zokovea 125 mg таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа енситрелвиров фумарат, еквивалентен на 125 mg енситрелвир (ensitrelvir).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Кръгли, приблизително 9 mm (диаметър) бели до светложълто-бели таблетки с вдлъбнато релефно означение от едната страна с логото на компанията и цифрите „711“ и „125“ от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Zokovea е показан за постекспозиционна профилактика на COVID-19 при възрастни и юноши на възраст 12 и повече години.

Zokovea трябва да се използва в съответствие с официалните препоръки.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни и юноши на възраст 12 и повече години

Препоръчителната доза за пациенти на възраст 12 и повече години е 375 mg енситрелвир перорално веднъж дневно в ден 1 и 125 mg веднъж дневно от ден 2 до ден 5, в продължение на общо 5 дни.

Препоръчва се приложението да започне възможно най-скоро, в рамките на 72 часа след непосредствен контакт с лице, което има инфекция със SARS-CoV-2 (вж. точка 5.1).

Пропусната доза

В случай, че е пропусната доза, пациентът трябва да я приеме при първа възможност и да продължи приема според схемата на прилагане. Ако почти е настъпило време за следващата доза, пациентът не трябва да приема пропуснатата доза и вместо това трябва да приеме следващата доза по график. Пациентът не трябва да удвоява дозата, за да компенсира пропусната доза.

Специални популации

Чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека или умерена степен на чернодробно увреждане. Zokovea не се препоръчва да се използва при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2).

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти на възраст 65 или повече години (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Zokovea при деца на възраст под 12 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

За перорално приложение.

Този лекарствен продукт може да се приема със или без храна (вж. точка 5.2). Таблетките трябва да се гълтат цели с вода и да не се дъвчат, чупят или разтрошават.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Бременни жени (вж. точки 4.4 и 4.6).

Лекарствените продукти, изброени по-долу са примерни и не може да се счита, че това е изчерпателен списък на всички възможни лекарствени продукти, които могат да са противопоказани за употреба с енсирелвир.

Лекарствени продукти, чийто клирънс е силно зависим от CYP3A и при които повишените плазмени концентрации са свързани със сериозни и/или животозастрашаващи реакции:

- Антистенокардни средства: ранолазин
- Антиаритмични средства: дронадерон, хинидин
- Противоракови средства: венетоклакс (при започване на приема и по време на фазата на повишаване на дозата при пациенти с хронична лимфоцитна левкемия/малък лимфоцитен лимфом)
- Средства за лечение на подагра: колхицин (при пациенти с бъбречно и/или чернодробно увреждане)
- Антихистамини: терфенадин
- Антипсихотични средства: луразидон, пимозид, кветиапин
- Антитромботични средства: тикагрелор
- Сърдечносъдови лекарствени продукти: еплеренон, ивабрадин
- Инхибитор на сърдечния миозин: мавакамтен (при пациенти с фенотип на слаби CYP2C19 метаболитори или които нямат определен фенотип по отношение на CYP2C19)
- Производни на ерготамин: дихидроерготамин, ерготамин, метилергометрин
- Средства, повлияващи СЧ мотилитет: цизаприд
- Имуносупресори: воклоспорин
- Липидомодифициращи средства: симвастатин, ловастатин, ломитапид
- Минералокортикоидни рецепторни антагонисти: финеренон

- Средства, действащи върху нервната система: кариразин
- Опиоидни антагонисти: налоксегол
- PDE5 инхибитори: аванафил, тадалафил, когато се прилага при белодробна артериална хипертония (БАХ), варденафил
- Седативни/сънотворни средства: даридорексант, перорален мидазолм, триазолам

Поради дългия полуживот на енсирелвир и зависимия от времето механизъм на действие, инхибиращият ефект върху ензима CYP3A може да се поддържа в продължение на 1-2 седмици след лечение с енсирелвир.

При употребата на следните лекарствени продукти, които са мощни индуктори на CYP3A, плазмените концентрации на енсирелвир може значително да се понижат, което е свързано с потенциална загуба на вирусологичен отговор и потенциална резистентност:

- Антибиотици: рифампицин
- Противоракови средства: апалутамид, ензалутамид, митотан
- Антikonвулсанти: карбамазепин, фенитоин
- Лекарствени продукти, които потенцират активността на трансмембрания регулатор на проводимостта при кистозна фиброза: лумакафтор/ивакафтор
- Билкови продукти: жълт кантарион (*Hypericum perforatum*)

Приемът на Zokovea не трябва да се започва непосредствено след прекратяване на използването на мощни индуктори на CYP3A поради забавеното отзвучаване на техния ефект (вж. точка 4.5).

Трябва да се обмисли мултидисциплинарен подход (напр. с участието на лекари и специалисти по клинична фармакология), за да се определи подходящото време за започване приема на Zokovea, като се отчита забавеното отзвучаване на ефекта от наскоро прекратения индуктор на CYP3A и необходимостта от започване на прием на Zokovea в рамките на 72 часа след непосредствен контакт с лице, което има инфекция със SARS-CoV-2 (вж. точка 4.2).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция. Трябва да се изключи бременност преди започване на лечението (вж. точки 4.3 и 4.6).

Взаимодействие с други лекарствени продукти

Тъй като енсирелвир може да взаимодейства с индуктори на CYP3A или с лекарствени продукти, явяващи се субстрати на CYP3A, Р-гликопротеин (P-glycoprotein, P-gp) или протеина на резистентност на рака на гърдата (breast cancer resistance protein, BCRP), съпътстващото приложение на лекарствени продукти трябва да бъде внимателно оценено при предписване на Zokovea (вж. точки 4.3 и 4.5).

Реакции на свръхчувствителност

При енсирелвир се съобщава за анафилаксия и анафилактичен шок (вж. точка 4.8). Ако се появят признаци и симптоми на клинично значима анафилаксия, лечението трябва да се преустанови незабавно и да се започне лечение с подходящи лекарства и/или поддържащи грижи.

Тежко чернодробно увреждане

Няма налични фармакокинетични и клинични данни при пациенти с тежко чернодробно увреждане. Поради това Zokovea не се препоръчва за приложение при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Помощни вещества с известно действие

Натрий

Таблетките енсирелвир съдържат по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържат натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на други лекарствени продукти върху енсирелвир

Енсирелвир е субстрат на CYP3A, P-gp и BCRP.

Индукция на CYP

Силният индуктор на CYP3A карбамазепин (100 mg два пъти дневно [дни 1 до 3], 200 mg два пъти дневно [дни 4 до 6], 300 mg два пъти дневно [дни 7 до 18]) намалява AUC на енсирелвир с 46%.

Умерените индуктори се очаква да имат по-слаб ефект, но клинично значим ефект не може да се изключи.

Поради това едновременното приложение на енсирелвир с лекарствени продукти, които индуцират CYP3A, може да намали плазмените концентрации на енсирелвир и неговия терапевтичен ефект.

Съпътстващата употреба на мощни индуктори на CYP3A с енсирелвир е противопоказана (вж. точка 4.3), а съпътстваща употреба на умерени индуктори на CYP3A с енсирелвир не се препоръчва, но в случай че е необходимо, предписващият лекар трябва да е наясно, че това може да доведе до намалена експозиция на енсирелвир и потенциална загуба на вирусологичен отговор.

Инхибиране на CYP

Силният инхибитор на CYP3A итраконазол (200 mg два пъти дневно в Ден 1 и след това 200 mg веднъж дневно) повишава AUC на енсирелвир 1,31 пъти. Това не се счита за клинично значимо и енсирелвир може да се използва с инхибитори на CYP3A. Тъй като итраконазол също е инхибитор на P-gp и BCRP, енсирелвир може да се прилага и с инхибитори на тези транспортери.

Ефекти на енсирелвир върху други лекарствени продукти

Енсирелвир е силен инхибитор на CYP3A4.

Субстрати на CYP3A4

Zokovea е силен инхибитор на CYP3A, тъй като енсирелвир 375/125 mg повишава C_{max} и AUC на мидазолам съответно 2,80 и 6,77 пъти, и увеличава плазмените концентрации на лекарствените продукти, които се метаболизират основно от CYP3A. Противопоказано е едновременното приложение на енсирелвир с лекарствени продукти, чийто клирънс е силно зависим от CYP3A, и когато техните повишени плазмени концентрации са свързани със сериозни и/или животозастрашаващи събития (вж. точка 4.3).

Едновременното приложение на други субстрати на CYP3A, което може да доведе до потенциално значими взаимодействия (вж. таблица 1), трябва да се има предвид само ако ползата надвишава риска.

Субстрати на P-гликопротеин

Енсирелвир (единична доза 500 mg) увеличава C_{max} и AUC_{0-inf} на субстрата на P-gp дигоксин 2,17 и 1,31 пъти, следователно енсирелвир е инхибитор на P-gp. Трябва да се подхожда с повишено внимание в случай на съпътстващо лечение с чувствителни субстрати на P-gp с тесен терапевтичен индекс (напр. дигоксин, дабигатран). Трябва да се извършва внимателно

проследяване на безопасността и ефикасността на лекарството, като дозата може съответно да се коригира.

Субстрати на BCRP

Енсирелвир (единична доза 500 mg) увеличава C_{max} и AUC_{0-inf} на субстрата на BCRP розувастатин 1,97 и 1,65 пъти, следователно енсирелвир е инхибитор на BCRP. Трябва да се подхожда с повишено внимание в случай на съпътстващо лечение с чувствителни субстрати на BCRP с тесен терапевтичен индекс.

Субстрати на OAT3

Въз основа на *in vitro* проучвания енсирелвир в клинично значими концентрации има потенциал да инхибира OAT3. Не е провеждано *in vivo* проучване. Трябва да се подхожда с повишено внимание при съпътстващо приложение със субстрати на OAT3 с тесен терапевтичен индекс (напр. метотрексат).

Перорални контрацептиви

Изследвани са ефектите на клиничната доза енсирелвир върху фармакокинетиката на комбинирани перорални контрацептиви (етинилестрадиол и дроспиренон). Енсирелвир не повлиява фармакокинетиката на етинилестрадиол и увеличава AUC на дроспиренон 1,81 пъти. Това не се счита за клинично значимо.

Кортикостероиди

Изследван е ефектът на енсирелвир (750 mg в ден 1 и 250 mg в дни 2 до 5) върху фармакокинетиката на дексаметазон и преднизолон (и двата са субстрати на CYP3A4). Експозицията на дексаметазон се увеличава при едновременно приложение на енсирелвир, като този ефект намалява с течение на времето след приема на последната доза енсирелвир. C_{max} и AUC_{0-inf} на дексаметазон в ден 5 се увеличава 1,47 пъти и 3,47 пъти, в ден 9 – 1,24 пъти и 2,38 пъти, а в ден 14 (10-ти ден след последната доза енсирелвир) – 1,17 пъти и 1,58 пъти, в сравнение със стойностите след самостоятелно приложение на единична доза дексаметазон. Препоръчва се повишено внимание в случай на съпътстващо лечение с дексаметазон. Приложението на енсирелвир няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на преднизолон.

Субстрати на CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 или CYP2C19

In vitro проучвания с енсирелвир показват наличие на инхибиращи ефекти върху CYP2C8 и индуциращи ефекти върху CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C19. Не са провеждани *in vivo* проучвания. Енсирелвир може да намали експозицията на субстрати на CYP2B6 (напр. бупропион), CYP2C9 (напр. S-варфарин) и CYP2C19 (напр. омепразол). Освен това енсирелвир може да увеличи или намали експозицията на субстрати на CYP2C8 (напр. репаглинид).

Лекарствените продукти, изброени в таблица 1, са само за ориентир и не може да се счита, че това е изчерпателен списък на всички възможни лекарствени продукти, които са противопоказани за употреба с енсирелвир или могат да взаимодействат с него.

Таблица 1. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Клас на лекарствения продукт	Лекарствен продукт в рамките на класа (Промяна в AUC, C_{max})	Коментари относно клиничната употреба
Алфа ₁ -адренорецепторен антагонист	↑ Алфузозин	Съпътстващата употреба с енсирелвир не се препоръчва, тъй като нивата на алфузозин в кръвта може да се повишат.

Таблица 1. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Клас на лекарствения продукт	Лекарствен продукт в рамките на класа (Промяна в AUC, C _{max})	Коментари относно клиничната употреба
Алфа – адренорецепторен антагонист	↑ Силодозин	Съпътстващата употреба с енситрелвир не се препоръчва, тъй като нивата на силодозин в кръвта може да се повишат.
Аналгетици (наркотични)	↑ Бупренорфин ↑ Фентанил ↑ Метадон ↑ Оксикодон	Енситрелвир инхибира CYP3A и в резултат на това се очаква да увеличи плазмените концентрации на тези наркотични аналгетици. Ако е необходима съпътстваща употреба с енситрелвир, обмислете намаляване на дозата на тези наркотични аналгетици и внимателно наблюдавайте терапевтичните и нежеланите ефекти (включително респираторна депресия). Вижте КХП на всеки от лекарствените продукти за повече информация.
Антистенокардни средства	↑ Ранолазин	Има вероятност едновременното приложение да доведе до повишени плазмени концентрации на ранолазин и следователно е противопоказано (вж. точка 4.3).
Антиаритмични средства	↑ Дронедарон ↑ Хинидин	Има вероятност едновременното приложение да доведе до повишени плазмени концентрации на дронедарон и хинидин и следователно е противопоказано (вж. точка 4.3).
	↑ Дизопирамид	Енситрелвир може да повиши плазмените концентрации на дизопирамид, което може да доведе до повишен риск от нежелани събития като сърдечни аритмии. Необходимо е повишено внимание и се препоръчва проследяване на терапевтичната концентрация за дизопирамид, ако е възможно.
Антибиотици	↑ Еритромицин	Енситрелвир инхибира CYP3A и в резултат на това се очаква да повиши плазмените концентрации на еритромицин. Препоръчва се внимателно проследяване на терапевтичните и нежеланите ефекти, когато еритромицин се прилага едновременно с енситрелвир.

Таблица 1. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Клас на лекарствения продукт	Лекарствен продукт в рамките на класа (Промяна в AUC, C _{max})	Коментари относно клиничната употреба
Противоракови лекарства	↑ Апалутамид	Едновременното приложение е противопоказано поради потенциална загуба на вирусологичен отговор на енсирелвир, тъй като апалутамид е умерен до силен индуктор на CYP3A4 (вж. точка 4.3). В допълнение енсирелвир може да повиши плазмените концентрации на апалутамид, което може да доведе до потенциал за сериозни нежелани събития, включително гърч.
	↑ Нератиниб	Енсирелвир може да повиши плазмените концентрации на нератиниб. Затова едновременното приложение на нератиниб с енсирелвир не се препоръчва. За повече информация, вижте КХП за нератиниб.
	Ензалутамид	Ензалутамид е силен индуктор на CYP3A4 и едновременното приложение с него е противопоказано поради потенциална загуба на вирусологичен отговор (вж. точка 4.3).
	↑ Акситиниб ↑ Бортезомиб ↑ Босутиниб ↑ Кабазитаксел ↑ Кризотиниб ↑ Дазатиниб ↑ Доцетаксел ↑ Ерлотиниб ↑ Гефитиниб ↑ Иматиниб ↑ Иринотекан ↑ Лапатиниб ↑ Нилотиниб ↑ Панобиностат ↑ Понатиниб ↑ Руксолитиниб ↑ Сунитиниб ↑ Темзириолумус	Енсирелвир може да повиши плазмените концентрации, което води до потенциал за повишена честота на нежеланите събития. За повече информация, вижте КХП на всеки от лекарствените продукти.
	Митотан	Едновременното приложение е противопоказано поради потенциална загуба на вирусологичен отговор (вж. точка 4.3).

Таблица 1. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Клас на лекарствения продукт	Лекарствен продукт в рамките на класа (Промяна в AUC, C _{max})	Коментари относно клиничната употреба
	↑ Ибрутиниб	Плазмените концентрации на ибрутиниб може да се повишат поради инхибиране на CYP3A от енсирелвир, което води до повишен риск от токсичност, включително риск от синдром на туморен разпад. Едновременното приложение на ибрутиниб и енсирелвир трябва да се избягва. Ако се счита, че ползата надвишава риска и трябва да се използва енсирелвир, намалете дозата ибрутиниб до 140 mg и наблюдавайте внимателно пациента за признаци на токсичност.
	↑ Венетоклакс	Плазмените концентрации на венетоклакс може да се повишат поради инхибиране на CYP3A от енсирелвир, което води до повишен риск от синдром на туморен разпад при започване на приема и по време на фазата на повишаване на дозата, и следователно е противопоказано (вж. точка 4.3). За пациенти, които са завършили фазата на повишаване на дозата и са на постоянна дневна доза венетоклакс, намалете дозата венетоклакс до 100 mg или по-малко (или най-малко 75%, ако вече е променена по други причини), когато се използва със силни инхибитори на CYP3A.
	↑ Ивосидениб	Енсирелвир може да повиши плазмените концентрации на ивосидениб, което може да повиши риска от токсичност, включително риска от сериозни нежелани събития, като удължаване на QT интервала. Ивосидениб е и индуктор на CYP3A, и това може да доведе до намалена експозиция на енсирелвир и потенциална загуба на вирусологичен отговор. Едновременното приложение трябва да се избягва (за повече информация, вж. КХП на ивосидениб).

Таблица 1. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Клас на лекарствения продукт	Лекарствен продукт в рамките на класа (Промяна в AUC, C _{max})	Коментари относно клиничната употреба
	↑ Винкрестин ↑ Винбластин	Плазмените им концентрации може да се повишат, когато се прилагат едновременно с енсирелвир, което води до потенциал за повишена честота на нежеланите събития.
Антикоагуланти	↑ Апиксабан	Комбинираните инхибитори на P-gp и силни инхибитори на CYP3A4, повишават кръвните нива на апиксабан и увеличават риска от кървене. Препоръките за прилагане при едновременно приложение на апиксабан с енсирелвир зависят от дозата апиксабан. При приложение на апиксабан 5 mg или 10 mg два пъти дневно намалете дозата апиксабан с 50%. При пациенти, които вече приемат апиксабан 2,5 mg два пъти дневно, избягвайте едновременното приложение с енсирелвир.
	↑ Цилостазол	Плазмените концентрации на цилостазол може да се повишат поради инхибиране на CYP3A от енсирелвир. Препоръчва се коригиране на дозата цилостазол. За повече информация вижте КХП на цилостазол.
	↑ Варфарин	Препоръчва се да се наблюдават параметрите на кръвосъсирване, когато варфарин се прилага едновременно с енсирелвир.
	↑ Дабигатран	Очаква се съпътстващото приложение на енсирелвир да повиши концентрациите на дабигатран (поради инхибиране на P-gp) и да доведе до повишен риск от кървене. Намалете дозата дабигатран или избягвайте съпътстващото приложение.
	↑ Ривароксабан	Инхибирането на CYP3A и P-gp води до повишени плазмени нива и фармакодинамични ефекти на ривароксабан, което може да доведе до повишен риск от кървене. Затова приложението на енсирелвир не се препоръчва при пациенти, на които се прилага ривароксабан.

Таблица 1. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Клас на лекарствения продукт	Лекарствен продукт в рамките на класа (Промяна в AUC, C _{max})	Коментари относно клиничната употреба
Антиконвулсанти	Карбамазепин	Карбамазепин намалява AUC и C _{max} на енсирелвир съответно с до 46% и 38%. Карбамазепин е силен индуктор на CYP3A4 и едновременното приложение е противопоказано поради потенциална загуба на вирусологичен отговор (вж. точка 4.3).
	Фенитоин	Фенитоин е силен индуктор на CYP3A4 и едновременното приложение е противопоказано поради потенциална загуба на вирусологичен отговор (вж. точка 4.3).
	Фенобарбитал Примидон	Фенобарбитал и примидон са умерени индуктори на CYP3A4 и това може да доведе до намалена експозиция на енсирелвир и потенциална загуба на вирусологичен отговор.
Противогъбични средства	↑ Итраконазол	Итраконазол е силен инхибитор на CYP3A4, който увеличава AUC и C _{max} на енсирелвир съответно с 31% и 24%, което не се счита за клинично значимо. Енсирелвир инхибира CYP3A4 и в резултат на това се очаква да повиши плазмените концентрации на итраконазол. Препоръчва се внимателно наблюдение на терапевтичните и нежеланите ефекти, когато итраконазол се прилага едновременно с енсирелвир.
Средства за лечение на подагра	↑ Колхицин	Очаква се концентрациите на колхицин да се повишат, когато се прилага едновременно с енсирелвир, поради инхибиране на CYP3A4. Едновременното приложение е противопоказано при пациенти с бъбречно и/или чернодробно увреждане поради потенциал за сериозни и/или животозастрашаващи реакции (вж. точка 4.3). Относно пациенти с нормална бъбречна функция вижте КХП на колхицин.

Таблица 1. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Клас на лекарствения продукт	Лекарствен продукт в рамките на класа (Промяна в AUC, C _{max})	Коментари относно клиничната употреба
Антихистамини	↑ Терфенадин	Повишени плазмени концентрации на терфенадин, което повишава риска от сериозни аритмии, причинени от това лекарство. Поради това съпътстващата употреба с енситрелвир е противопоказана (вж. точка 4.3).
Антимикобактериални средства	Рифампицин	Рифампицин е силен индуктор на CYP3A4 и едновременното приложение е противопоказано поради потенциална загуба на вирусологичен отговор (вж. точка 4.3).
	↑ Рифабутин	Очаква се повишаване на експозицията на рифабутин поради инхибиране на CYP3A от енситрелвир.
Антипсихотични средства	↑ Луразидон ↑ Пимозид ↑ Кветиапин	Едновременното приложение е вероятно да доведе до повишени плазмени концентрации на луразидон, пимозид и кветиапин и затова е противопоказано (вж. точка 4.3).
	↑ Арипипразол	Препоръчва се коригиране на дозата арипипразол, тъй като се очаква енситрелвир да повиши плазмените концентрации на арипипразол поради инхибиране на CYP3A. За повече информация вижте КХП на арипипразол.
	↑ Халоперидол	Енситрелвир инхибира CYP3A и в резултат на това се очаква да повиши плазмените концентрации на халоперидол.
Антитромботични средства	↑ Тикагрелор	Едновременното приложение е противопоказано (вж. точка 4.3).
Бета-адреноцепторни агонисти (дългодействащи)	↑ Салметерол	Енситрелвир инхибира CYP3A и в резултат на това се очаква изразено повишаване на плазмените концентрации на салметерол, което води до повишен риск от сърдечносъдови нежелани събития, свързани със салметерол, включително удължаване на QT интервала, сърцебиене и синусова тахикардия. Затова следва да се избягва съпътстващата употреба с енситрелвир.

Таблица 1. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Клас на лекарствения продукт	Лекарствен продукт в рамките на класа (Промяна в AUC, C _{max})	Коментари относно клиничната употреба
Блокери на калциевите канали	↑ Амлодипин ↑ Фелодипин ↑ Нифедипин ↑ Верапамил	Енсирелвир инхибира CYP3A и в резултат на това се очаква да се повишат плазмените концентрации на антагонистите на калциевите канали. Ако се прилагат едновременно, пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани за терапевтични и нежелани ефекти по време на едновременното приложение. За повече информация вижте КХП на различните антагонисти на калциевите канали.
Сърдечни гликозиди	↑ Дигоксин (31%, 117%)	Това взаимодействие се дължи на промяна на P-гр-медиацията на дигоксинов ефлукс от енсирелвир. Проследявайте нивата на дигоксин, ако е възможно, както и безопасността и ефикасността на дигоксин.
Лекарства за лечение на сърдечносъдови заболявания	↑ Еплеренон ↑ Ивабрадин	Едновременното приложение е противопоказано (вж. точка 4.3).
	↑ Гуанфацин	Енсирелвир инхибира CYP3A и в резултат на това се очаква да повиши плазмените концентрации на гуанфацин. Препоръчва се коригиране на дозата, вижте КХП за гуанфацин.
	↑ Мавакактен	Едновременното приложение при пациенти с лош фенотип за метаболизиране на CYP2C19 или неопределен фенотип на CYP2C19 е противопоказано (вж. точка 4.3).
	↑ Риоцигуат	Плазмените концентрации може да се повишат поради инхибиране на CYP3A и P-гр от енсирелвир. Не се препоръчва едновременно приложение на риоцигуат с енсирелвир.
Кортикостероиди	↑ Будезонид ↑ Циклезонид ↑ Дексаметазон (247%, 47%) ↑ Метилпреднизолон	Енсирелвир инхибира CYP3A и повишава плазмените концентрации на дексаметазон. Очаква се също да повиши плазмените концентрации на будезонид, циклезонид и метилпреднизолон. Препоръчва се повишено внимание в случай на съпътстваща употреба, вижте КХП на всеки от лекарствените продукти.

Таблица 1. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Клас на лекарствения продукт	Лекарствен продукт в рамките на класа (Промяна в AUC, C _{max})	Коментари относно клиничната употреба
Лекарства, които потенцират активността на трансмембрания регулатор на проводимостта при кистозна фиброза	Лумакафтор/ивакафтор	Лумакафтор/ивакафтор е силен индуктор на CYP3A4 и едновременното приложение е противопоказано (вж. точка 4.3).
Модифициращи болестта антиревматоидни лекарства	↑ Метотрексат	Енсирелвир може да инхибира ОАТ3 и в резултат на това се очаква да повиши плазмените концентрации на метотрексат. Трябва да се подхожда с повишено внимание в случай на съпътстващо лечение.
Допаминови агонисти	↑ Бромокриптин	Енсирелвир инхибира CYP3A и в резултат на това се очаква да повиши плазмените концентрации на бромокриптин.
Производни на ерготамин	↑ Дихидроерготамин ↑ Ерготамин ↑ Метилергометрин	Едновременното приложение е противопоказано поради потенциал за остра токсичност на производните на ерготамина, характеризираща се с вазоспазм и исхемия на крайниците и други тъкани, включително на централната нервна система (вж. точка 4.3).
Лекарства, повлияващи храносмилателната система	↑ Апрепитант ↑ Лоперамид	Енсирелвир инхибира CYP3A и в резултат на това се очаква да повиши плазмените концентрации на апрепитант и лоперамид.
Средство, повлияващо СЧ мотилитет	↑ Цизаприд	Енсирелвир може да повиши плазмените концентрации на цизаприд, което повишава риска от сериозни аритмии, причинени от това лекарство, и затова съпътстващата употреба с енситрелвир е противопоказана (вж. точка 4.3).
Билкови продукти (за депресия)	Жълт кантарион	Билкови препарати, съдържащи жълт кантарион (<i>Hypericum perforatum</i>), поради риска от понижаване на плазмените концентрации и клиничните ефекти на енситрелвир, и поради това едновременното приложение с енситрелвир е противопоказано (вж. точка 4.3).

Таблица 1. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Клас на лекарствения продукт	Лекарствен продукт в рамките на класа (Промяна в AUC, C _{max})	Коментари относно клиничната употреба
HIV CCR5 антагонист	↑ Маравирок	Енсирелвир се очаква да повиши плазмените нива на маравирок в резултат на инхибиране на CYP3A. За допълнителна информация вижте КХП на маравирок.
Ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза за лечение на HIV	Ефавиренц Етравирин	Ефавиренц и етравирин са умерени индуктори на CYP3A4 и това може да доведе до намалена експозиция на енсирелвир и потенциална загуба на вирусологичен отговор.
HMG-CoA редуктазни инхибитори (статици)	↑ Ловастатин ↑ Симвастатин	Едновременното приложение е противопоказано (вж. точка 4.3).
	↑ Аторвастатин	Енсирелвир инхибира CYP3A и в резултат на това се очаква да се повишат плазмените концентрации на аторвастатин (вж. КХП на аторвастатин).
	↑ Розувастатин (65%, 97%)	Енсирелвир инхибира BCRP и в резултат на това се повишават плазмените концентрации на розувастатин (вж. КХП за розувастатин).
Средства за лечение на хиперпаратиреоидизъм	↑ Синакалцет	Енсирелвир инхибира CYP3A и в резултат на това се очаква да се повишат плазмените концентрации на синакалцет. Може да са необходими корекции на дозата.
Имуносупресори	↑ Воклоспорин	Едновременното приложение е противопоказано поради потенциал за остра и/или хронична нефротоксичност (вж. точка 4.3).

Таблица 1. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Клас на лекарствения продукт	Лекарствен продукт в рамките на класа (Промяна в AUC, C _{max})	Коментари относно клиничната употреба
	Инхибитори на калциневрин: ↑ Циклоспорин ↑ Такролимус	Енситрелвир инхибира CYP3A и в резултат на това се очаква да се повишат плазмените концентрации на циклоспорин и такролимус. Едновременно приложение може да се обмисли само при внимателно и редовно наблюдение на концентрациите на имunosупресора в кръвта, за да се намали дозата на имunosупресора в съответствие с най-новите насоки и да се избегне свръхекспозиция и последващо увеличаване на сериозните нежелани реакции на имunosупресора. Важно е да се извършва внимателното и редовно наблюдение не само по време на едновременното приложение с енситрелвир, но и след завършване на лечението с него.
	↑ Еверолимус ↑ Сиролимус	Енситрелвир инхибира CYP3A и в резултат на това се очаква да се повишат плазмените концентрации на еверолимус и сиролимус. Едновременно приложение може да се обмисли само при внимателно и редовно наблюдение на концентрациите на имunosупресора в кръвта, за да се намали дозата на имunosупресора в съответствие с най-новите насоки и за да се избегне свръхекспозиция и последващо увеличаване на сериозните нежелани реакции на имunosупресора. Важно е да се извършва внимателно и редовно наблюдение не само по време на едновременното приложение с енситрелвир, но и след завършване на лечението с него.
Инхибитори на янус киназата (JAK)	↑ Тофацитиниб	Енситрелвир инхибира CYP3A и в резултат на това се очаква да се повишат плазмените концентрации на тофацитиниб. Препоръчва се коригиране на дозата на тофацитиниб. Вижте КХП на тофацитиниб за повече информация.

Таблица 1. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Клас на лекарствения продукт	Лекарствен продукт в рамките на класа (Промяна в AUC, C _{max})	Коментари относно клиничната употреба
Инхибитори на микрозомалния триглицериден трансферен протеин (МТТР)	↑ Ломитапид	Енсирелвир инхибира CYP3A и в резултат на това се очаква да се повишат плазмените концентрации на ломитапид. Едновременното приложение е противопоказано поради потенциал за хепатотоксичност (вж. точка 4.3).
Лекарства за мигрена	↑ Елетриптан	Енсирелвир инхибира CYP3A и в резултат на това се очаква се повишат плазмените концентрации на елетриптан. Енсирелвир не трябва да се прилага с елетриптан.
Антагонисти на минералкортикоидните рецептори	↑ Финеренон	Едновременното приложение е противопоказано поради потенциал за сериозни нежелани реакции, включително хиперкалиемия, хипотония и хипонатриемия (вж. точка 4.3).
Средства, действащи върху нервната система	↑ Карипразин	Едновременното приложение е противопоказано поради повишена плазмена експозиция на карипразин и неговите активни метаболити (вж. точка 4.3).
Опиоидни антагонисти	↑ Налоксегол	Едновременното приложение е противопоказано поради потенциал за възникване на симптоми на опиоидна абстиненция (вж. точка 4.3).
PDE5 инхибитори за белодробна артериална хипертония	↑ Тадалафил	Енсирелвир инхибира CYP3A и в резултат на това се очаква да се повишат плазмените концентрации на тадалафил. Едновременното приложение е противопоказано (вж. точка 4.3).
PDE5 инхибитори за еректилна дисфункция	↑ Аванафил ↑ Силденафил ↑ Тадалафил ↑ Варденафил	Енсирелвир инхибира CYP3A и в резултат на това се очаква да се повишат плазмените концентрации на аванафил, силденафил, тадалафил и варденафил. Едновременното приложение с аванафил и варденафил е противопоказано (вж. точка 4.3).
Седативни средства	↑ Триазолам	Едновременното приложение е противопоказано (вж. точка 4.3).
Седативни/сънотворни средства	↑ Даридорексант	Едновременното приложение е противопоказано (вж. точка 4.3).

Таблица 1. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Клас на лекарствения продукт	Лекарствен продукт в рамките на класа (Промяна в AUC, C _{max})	Коментари относно клиничната употреба
	↑ Зопиклон	Енсирелвир инхибира CYP3A и в резултат на това се очаква да се повишат плазмените концентрации на зопиклон. Може да са необходими корекции на дозата.
	↑ Перорален мидазолам (577%, 180%)	Енсирелвир инхибира CYP3A и в резултат на това се повишават плазмените концентрации на мидазолам. Едновременното приложение с перорален мидазолам е противопоказано (вж. точка 4.3). Трябва да се подхожда с повишено внимание в случай на едновременно приложение с мидазолам, прилаган парентерално.
Селективни вазопресин V2-рецепторни антагонисти	↑ Толваптан	Енсирелвир инхибира CYP3A и в резултат на това се очаква да се повишат плазмените концентрации на толваптан. Препоръчва се при пациентите да се намалява дозата толваптан. За повече информация, вижте КХП на толваптан.
Лекарства, повлияващи отделителната система	↑ Оксibuтинин	Енсирелвир инхибира CYP3A и в резултат на това се очаква да се повишат плазмените концентрации на оксibuтинин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението с енсирелвир и в продължение на 2 седмици след последната доза енсирелвир (вж. точки 5.2 и 5.3). Трябва да се изключи бременност преди започване на лечението.

Бременност

Има ограничени данни от употребата на енсирелвир при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Енсирелвир е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3).

Кърмене

Не е известно дали енсирелвир се екскретира в кърмата. Неклинично проучване при плъхове показва, че енсирелвир се екскретира в млякото (вж. точка 5.3). Не може да се изключи риск за кърмачето. Поради това не се препоръчва кърмене по време на лечението и в продължение на 2 седмици след последната доза енсирелвир (вж. точка 5.2).

Фертилитет

Ефектът на енсирелвир върху фертилитета при хора не е проучен. Въз основа на данните от проучването при животни няма данни за ефект на енсирелвир върху фертилитета при мъже и жени (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Zokovea не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции са хипертриглицеридемия (5,4%), главоболие (2,7%), диария (1,9%) и гадене (1,1%).

Най-сериозните нежелани реакции са анафилаксия и анафилактичен шок (с неизвестна честота).

Табличен списък на нежеланите реакции

Профилът на безопасност на продукта е определен въз основа на нежеланите реакции, съобщавани в клинични изпитвания и от спонтанни съобщения. Нежеланите реакции в Таблица 2 по-долу са изброени по системо-органен клас и честота. Честотите са дефинирани както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 2. Нежелани реакции

	Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота*
Нарушения на имунната система					Анафилаксия, анафилактичен шок
Нарушения на метаболизма и храненето		Хипертриглицеридемия	Дислипидемия		
Хепатобилиарни и нарушения			Хипербилирубинемия		
Нарушения на нервната система		Главоболие			
Стомашно-чревни нарушения		Диария, Гадене	Повръщане, Коремна дискомфорт, Диспепсия		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Обрив, Екзема, Уртикария, Пруритус	Лекарствени обрив	

*Постмаркетингови данни

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Няма антидот, специфичен за Zokovea. В случай на предозиране трябва да се предприемат общи поддържащи мерки въз основа на признаците и симптомите при пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антивирусни средства за системна употреба, протеазни инхибитори, АТС код: J05AE16.

Механизъм на действие

Енситрелвир селективно инхибира SARS-CoV-2 3C - подобната протеаза (3CL), основен ензим, участващ в сглобяването на полипротеина, кодиран от гена SARS-CoV-2, който инхибира репликацията на SARS-CoV-2. 50% инхибиращата концентрация (IC_{50}) на енситрелвир спрямо активността на SARS-CoV-2 3CL протеазата е 0,0132 $\mu\text{mol/l}$.

Антивирусно действие

Антивирусното действие на енситрелвир срещу клинични изолати на SARS-CoV-2, включително вирусни щамове с мутации в шиповия протеин като алфа (B.1.1.7), бета (B.1.351), гама (P.1), делта (B.1.617.2), тета (P.3), ламбда (C.37), мю (B.1.621) и щам Omicron (B.1.1.529) се определя посредством използване на VeroE6/TMPRSS2 клетки. 50% ефективната концентрация (EC_{50}) на енситрелвир спрямо SARS-CoV-2 варира от 0,20 до 0,99 $\mu\text{mol/l}$.

Аминокиселинни замени на D48G, M49L, P52S, S144A и M49L/S144A в региона SARS-CoV-2 nsr5 са идентифицирани след като вирусът е поместен в среда с енситрелвир *in vitro*. Стойностите на кратната промяна на активността на енситрелвир спрямо рекомбинантен SARS-CoV-2, съдържащ D48G, M49L, P52S, S144A и M49L/S144A, са съответно 4,3; 17; 3,7; 9,2 и 100.

В проучване 2206T1331, от 243 участници с положителен PCR тест след прием на дозата (централна лаборатория), в групата на енситрелвир от mITT популацията (1 030 участници), общо при 51 участници има данни за наличие на nsr5 секвенция след приема на дозата. От 51 участници, TEAA_s, свързани с енситрелвир в nsr5, са открити при 19 участници: M49L при 10 участници, T25A при 4 участници, M49I при 3 участници и P52S при 3 участници (включително 1 участник с M49L и T25A).

Стойностите на кратната промяна на активността на енситрелвир спрямо рекомбинантен SARS-CoV-2, съдържащ T25A, M49I, M49L и P52S, са съответно 14,4; 5,3; 17 и 3,7.

Определение за TEAA_s, свързани с енситрелвир: аминокиселинна замяна, потвърдена при ≥ 3 участници, които са имали аминокиселинни замени, възникнали по време на лечението с честота на мутациите $\geq 15\%$ и $\geq 2,5$ пъти (спрямо плацебо) в частта от участниците с аминокиселинна замяна, възникнала по време на лечението с честота на мутациите $\geq 15\%$ в някоя от групите на енситрелвир в ITT популацията.

Фармакодинамични ефекти

След приложение на единични дози енсирелвир от 20 до 2 000 mg, чрез използване на анализ на съотношението концентрация-QTc, не е наблюдавано удължаване на QTc интервала в диапазона на плазмената концентрация на енсирелвир.

Клинична ефикасност

Проучване 2206T1331

Това е многоцентрово, двойносляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване фаза 3 за оценка на ефикасността и безопасността на енсирелвир за превенция на симптоматична инфекция със SARS-CoV-2 при лице със симптоматичен COVID-19 в рамките на 72 часа след контакт с вируса в домашни условия. Проучването е проведено в следните държави: Аржентина, Япония, Южна Африка, САЩ и Виетнам. Подходящите участници (12 и повече години) са разпределени на случаен принцип в групата на енсирелвир или в плацебо групата (в съотношение 1:1).

- Група на енсирелвир:
В ден 1 са приложени 375 mg като натоварваща доза. След това в дни 2 до 5 са приложени 125 mg като поддържаща доза.
- Плацебо група:
Съответстващо плацебо е прилагано веднъж дневно в продължение на 5 дни.

Общо 2 387 участници са рандомизирани, а 2 041 участници са включени в mITT популацията. mITT популацията е дефинирана като всички рандомизирани участници, на които е приложена доза, и които са имали потвърден отрицателен резултат за SARS-CoV-2 от RT-PCR тест при скрининга (централна лаборатория).

Процентът от мъжете на енсирелвир е 43,3%, а този на плацебо – 38,0%, процентът от жените на енсирелвир е 56,7%, а на плацебо – 62,0%. Процентът от лицата на 12 до < 18-годишна възраст на енсирелвир е 6,2%, а на плацебо – 5,3%; процентът от лицата на 18 до 64-годишна възраст на енсирелвир е 84,2%, а на плацебо – 85,8%, процентът от лицата на 65 и повече години на енсирелвир е 9,6%, а на плацебо – 8,9%.

Симптоматичен COVID-19 е дефиниран като положителен RT-PCR тест, потвърден от централната лаборатория и появата (или влошаването [повишаване на скората на симптомите спрямо изходното ниво] в случай на предварително съществуващи симптоми, подобни на тези при COVID-19) на ≥ 1 от 14-те посочени симптома на COVID-19 в продължение на най-малко 48 часа.

Първичната крайна точка, делът на участниците със симптоматичен COVID-19 до ден 10 (95% ДИ) в mITT популацията е 2,9% (30/1 030; 95% ДИ: 1,97%, 4,13%) в групата на енсирелвир и 9,0% (91/1 011; 95% ДИ: 7,31%, 10,94%) в плацебо групата. Съотношението на риска от развитие на симптоматичен COVID-19 при участници, рандомизирани на енсирелвир, спрямо този при участници, които са рандомизирани на плацебо, е 0,33 (0,22, 0,49) ($p < 0,0001$).

В некоригиран описателен подгрупов анализ по географски регион, симптоматичен COVID-19 до ден 10 се е появил при 11 от 266 участници (4,1%; 95% ДИ: 2,08%, 7,28%) в групата на енсирелвир и при 62 от 270 участници (23,0%; 95% ДИ: 18,08%, 28,45%) в плацебо групата в Япония, което съответства на коефициент на риск 0,18 (95% ДИ: 0,10; 0,33). В Северна Америка симптоматичен COVID-19 до ден 10 се е появил при 15 от 692 участници (2,2%; 95% ДИ: 1,22%, 3,55%) в групата на енсирелвир и при 25 от 683 участници (3,7%; 95% ДИ: 2,38%, 5,36%) в плацебо групата, което съответства на коефициент на риск 0,60 (95% ДИ: 0,32, 1,12). В подгрупата „Останалата част от света“ (Аржентина, Южна Африка и Виетнам), симптоматичен COVID-19 до ден 10 се е появил при 4 от 72 участници (5,6%; 95% ДИ: 1,53%, 13,62%) в

групата на енсирелвир и при 4 от 58 участници (6,9%; 95% ДИ: 1,91%, 16,73%) в плацебо групата, което съответства на коефициент на риск 0,84 (95% ДИ: 0,27, 2,61).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията със Zokovea в една или повече подгрупи на педиатричната популация профилактика след експозиция на COVID-19 (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение на енсирелвир веднъж дневно с натоварваща доза 375 mg в ден 1 и поддържаща доза от 125 mg в дни 2 до 5, средната геометрична стойност (CV%) на C_{max} и AUC_{0-7} на енсирелвир в ден 1 е съответно 19,7 (21,1%) $\mu\text{g/ml}$ и 325,0 (15,7%) $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$, а тези в ден 5 са съответно 24,8 (13,4%) $\mu\text{g/ml}$ и 475,5 (15,0%) $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$. Медианата на времето до достигане на C_{max} (T_{max}) е 2,75 до 3,25 часа. Абсолютната бионаличност на енсирелвир не е установена.

Ефект на храната върху пероралната абсорбция

При здрави възрастни, които са получили единична перорална доза енсирелвир 375 mg след хранене (след висококалорична закуска с високо съдържание на мазнини), AUC се увеличава с приблизително 25%, а медианата на T_{max} намалява с 2,50 часа (в състояние на гладно) до 6,00 часа (при прием след хранене), като не се наблюдава влияние върху C_{max} на енсирелвир. Няма клинично значима разлика в експозицията на енсирелвир между състоянията на гладно и след хранене, въпреки че T_{max} се удължава при прием след хранене в сравнение със състоянието на гладно.

Разпределение

Съотношението на свързване с човешките протеини в серума е от 97,7% до 98,7%.

Средно геометричният привиден обем на разпределение в терминалната фаза на елиминиране е от 13,5 до 20,6 l след перорално приложение на единична доза енсирелвир (суспензия) от 20 до 2 000 mg на гладно при здрави възрастни участници от мъжки пол от Япония.

Биотрансформация

Едно *in vitro* проучване показва, че множество CYP ензими, включително CYP3A, допринасят за образуването на енсирелвир триазол N-дезметил.

Когато енсирелвир се прилага перорално като единична доза на гладно при здрави възрастни, в плазмата се открива основно непроменен енсирелвир, а като метаболит в нея се открива хлорираният метаболит на енсирелвир. Вторични метаболити са установени в урината (енсирелвир триазол N-дезметил, енсирелвир индазол N-дезметил и неизвестен метаболит 1) и фецеса (N-деиндазолирана форма на енсирелвир, енсирелвир триазол N-дезметил, енсирелвир индазол N-дезметил, енсирелвир 3-индазолинон, енсирелвир индазол 4-Cl и друг неизвестен метаболит 2).

Елиминиране

По-голямата част от енсирелвир се елиминира чрез жлъчката, като в известна степен елиминирането е и през бъбреците. След перорално приложение на 375 mg енсирелвир суспензия, маркирана с въглерод-14 [^{14}C] на здрави участници, приблизително 65% и 26% от енсирелвир се възстановява съответно във фецеса и урината. Непроменен енсирелвир се

открива главно в плазмата, което представлява приблизително 90% от общата радиоактивност в плазмата.

След перорално приложение на енсирелвир веднъж дневно с натоварваща доза 375 mg в ден 1 и поддържаща доза 125 mg в дни 2 до 5, средно геометричният терминален елиминационен полуживот в ден 5 е 58 часа.

Линейност/нелинейност

Енсирелвир показва почти линейна фармакокинетика на гладно в рамките на дозовия диапазон от 20 mg до 2 000 mg (суспензия) при здрави възрастни доброволци.

Специални популации

При популационен фармакокинетичен анализ не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на енсирелвир по отношение на възраст (12 до 91 години), пол или раса/етническа принадлежност.

Старческа възраст

Експозицията при участници в старческа възраст ≥ 65 и повече години е сравнима с тази при здрави възрастни участници.

Телесно тегло

Има тенденция към по-висока експозиция при по-ниско телесно тегло, но това не се счита за клинично значимо.

Педиатрична популация

Не са провеждани фармакокинетични проучвания с енсирелвир при кърмачета и деца на възраст под 12 години (вж. точка 4.2).

Юношите, които са получавали енсирелвир, са с тегло от 32 kg до 112 kg. Потвърдените с фармакокинетични анализи експозиции на енсирелвир при юноши са сравними с тези при възрастни.

Бъбречно увреждане

Проведени са фармакокинетични проучвания с енсирелвир при пациенти с бъбречно увреждане. В сравнение със здрави контроли без бъбречно увреждане, C_{max} и AUC_{inf} на енсирелвир се увеличават съответно 1,32 и 1,44 пъти при пациенти с лека степен на бъбречно увреждане, 1,33 и 1,49 пъти при пациенти с умерена степен на бъбречно увреждане, и 1,11 и 1,60 пъти при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане.

Бъбречното увреждане няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на енсирелвир (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

Проведени са фармакокинетични проучвания с енсирелвир при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане.

В сравнение със здрави контроли без чернодробно увреждане, C_{max} и AUC_{inf} на енсирелвир са съответно 0,89 и 1,03 пъти по-високи при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане, съответно 0,74 и 0,87 пъти по-високи при пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане. Следователно леката и умерена степен на чернодробно увреждане няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на енсирелвир (вж. точка 4.2).

Не са провеждани фармакокинетични проучвания с енсирелвир при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.4).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане и генотоксичност.

Въз основа на резултатите от неклинични проучвания за обща токсичност, нежеланите ефекти на енсирелвир включват намалена консумация на храна, понижени стойности на параметрите на еритроцитите, възпалителни изменения в множество органи, понижен брой тромбоцити и повръщане. Находките се наблюдават при 2 до 3 пъти по-висока експозиция от тази при клиничната доза. В 2-седмичното и 4-седмичното проучване за токсичност при перорално приложение при маймуни е наблюдавано инфилтриране на предизвикващи възпаление клетки, главно мононуклеарни клетки в чернодробната портална вена, жлъчния мехур, белия дроб/бронхите при доза, еквивалентна на дозата, която е 8,0 или повече пъти по-висока от прилаганата в рамките на клиничното проучване.

С енсирелвир не са провеждани проучвания за канцерогенност.

Енсирелвир не повлиява фертилитета при мъжките и женските и ранното ембрионално развитие при плъхове в дози до еквивалентните на дозите, които са 8,2 до 10 пъти по-високи от тези при клиничната експозиция.

В проучване за ембриофетално развитие при плъхове енсирелвир не предизвиква малформации или ембриофетална смъртност до доза, еквивалентна на дозата, която е 6,6 пъти по-висока от тази при клиничната експозиция. Въпреки това, при доза 1 000 mg/kg/ден, еквивалентна на дозата, която е 6,6 пъти по-висока от дозата при клиничната експозиция, са установени намалена консумация на храна и забавено нарастване на телесното тегло на майките, леко забавяне на растежа на плода и голяма честота на поява на скъсени допълнителни ребра.

В проучване за ембриофетално развитие при зайци енсирелвир предизвиква ембриофетална смъртност или малформация с тежка токсичност при майката след продължително приложение на дози, еквивалентни на дозите, които са съответно 5,0 и 7,4 пъти по-високи от дозата при клиничната експозиция, по време на органогенезата при зайци. Промените, отбелязани при дози, еквивалентни на дозите, които са съответно 5,0 и 7,4 пъти по-високи от дозата при клиничната експозиция, са малформации на аксиалния скелет, изменения, свързани с вертебрални малформации, като скелетни вариации на торакалния център и късата опашка, както и висока честота на поява на цели допълнителни ребра и/или допълнителни лумбални прешлени като скелетна вариация. В допълнение, аборт, свързан с токсичността при майката, е наблюдаван при 1 майка в дози, еквивалентни на дозата, която е 5,0 пъти по-висока от дозата при клиничната експозиция.

В проучване за пре- и постнаталното развитие и функциите на майката при плъхове се наблюдава намаляване на честотата на преживяемост в ден 4 след раждането и забавяне на растежа при малките при доза, еквивалентна на дозата, която е 6,6 пъти по-висока от дозата при клиничната експозиция.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол (E421)
Кроскармелоза натрий (E468)
Хидроксипропилцелулоза (E463)
Силициев диоксид, колоиден безводен (E551)
Микрокристална целулоза (E460)
Магнезиев стеарат (E470b)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от PVC/PCTFE с алуминиево фолио.

Картонена опаковка, съдържаща блистер с общо 7 таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания за изхвърляне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Shionogi B.V.
Herengracht 464,
1017 CA,
Amsterdam,
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/26/2062/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО
ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Shionogi B.V.
Herengracht 464
Amsterdam
1017 CA
Нидерландия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zokovea 125 mg таблетки
енситрелвир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа енсирелвиров фумарат, еквивалентен на 125 mg енсирелвир.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Таблетка

7 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

Да не се дъвче, чупи или разтрошава.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

8. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

9. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТАХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

10. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Shionogi B.V.
Herengracht 464,
1017CA,
Amsterdam,
Нидерландия

11. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/26/2062/001

12. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

13. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Зоковей 125 mg таблетки

14. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

15. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР - ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zokovea 125 mg таблетки
енситрелвир

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Shionogi и логото на компанията

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Zokovea 125 mg таблетки енситрелвир (ensitrelvir)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Zokovea и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Zokovea
3. Как да приемате Zokovea
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Zokovea
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Zokovea и за какво се използва

Zokovea съдържа активното вещество енсирелвир. Това е лекарство, което помага за борба с вирусните инфекции в целия организъм. Това е антивирусно лекарство, използвано при възрастни и юноши на 12 и повече години за предотвратяване на COVID-19 след контакт със заразени със SARS-CoV-2 - вирусът, който причинява заболяването.

COVID-19 се причинява от вирус, наречен коронавирус. Zokovea спира размножаването на вируса в клетките, което от своя страна спира размножаването на вируса в организма. Това може да помогне на организма Ви да се пребори с вирусната инфекция и да предотврати развитието на тежко заболяване.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Zokovea

Не приемайте Zokovea, ако:

- сте алергични към енсирелвир или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)
- сте бременна
- използвате някое от следните лекарства, тъй като приемането им със Zokovea може да причини сериозни или животозастрашаващи нежелани реакции или да повлияе на начина, по който действа Zokovea:
 - Хинидин, дронадерон, ранолазин (за неравномерен сърдечен ритъм)
 - Колхицин (за подагра)
 - Пимозид (за тежки тикове)
 - Луразидон, карипразин (за шизофрения)
 - Кветиапин (за биполарно разстройство)

- Тикагрелор (за предотвратяване на кръвни съсиреци)
- Еплеренон, ивабрадин, мавакамтен (за сърдечни проблеми)
- Дихидроерготамин, ерготамин, метилергометрин (за главоболие)
- Воклоспорин (за потискане на имунната система)
- Симвастатин, ломитапид и ловастатин (за висок холестерол)
- Финеренон (за хронично бъбречно заболяване)
- Тадалафил (за белодробна артериална хипертония)
- Триазолам, перорален мидазолам и даридорексант (за проблеми със съня)
- Венетоклакс, апалутамид, ензалутамид и митотан (за рак)
- Карбамазепин и фенитоин (за епилепсия)
- Рифампицин (за някои сериозни инфекции, включително туберкулоза)
- Лумакафтор и ивакафтор (за кистозна фиброза)
- Жълт кантарион (*Hypericum perforatum*, билково лекарство за депресия и тревожност)
- Терфенадин (антихистамини)
- Налоксегол и цизаприд (за запек)
- Аванафил и варденафил (за еректилна дисфункция)

Предупреждения и предпазни мерки

Алергични реакции

Алергични реакции, включително тежки алергични реакции (известни като „анафилаксия“), могат да възникнат при хора, приемащи Zokovea – дори след само 1 доза.

Чернодробно заболяване

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате или сте имали чернодробно заболяване.

Деца и юноши

Не давайте Zokovea на деца под 12 години, защото този лекарствен продукт не е проучван в тази възрастова група.

Други лекарства и Zokovea

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, включително тези, използвани за:

Сърдечносъдови заболявания:

- неравномерен сърдечен ритъм, като дизопирамид
- високо кръвно налягане, като амлодипин, нифедипин, фелодипин, верапамил
- сърдечни проблеми, като гуанфацин, риоцигуат, дигоксин
- висок холестерол в кръвта, като аторвастатин, розувастатин

Инфекциозни заболявания

- инфекции, като еритромицин, рифабутин (антибиотици)
- гъбични инфекции, като итраконазол (противогъбични)
- HIV инфекция като маравирик, ефавиренц, етравирин

Психични разстройства:

- психични разстройства или разстройства на настроението, като халоперидол, арипипразол
- психози, като бромокриптин (агонисти на допаминовите рецептори)
- стрес като зопиклон, парентерален мидазолам (седативни и сънотворни средства)

Възпалителни заболявания

- възпаление, като будезонид, циклезонид, дексаметазон, метилпреднизолон (стероиди и кортикостероиди)

- ревматоиден артрит, псориазичен артрит, анкилозиращ спондилит или улцерозен колит, като тофацитиниб, метотрексат

Други заболявания:

- силна болка, като фентанил, оксикодон, метадон, бупренорфин
- белодробни проблеми, като салметерол
- бъбречно заболяване, като синакалцет, толваптан
- проблеми с храносмилането, като апрепитант, лоперамид
- свръхактивен пикочен мехур, като толтеродин, оксibuтинин
- еректилна дисфункция (известна също като импотентност), като силденафил, тадалафил
- рак, като доцетаксел, темзирилизум, гефитиниб, дазатиниб, ерлотиниб, лапатиниб, бортезомиб, иматиниб, сунитиниб, бозутиниб, кабазитаксел, кризотиниб, панобиностат, понатиниб, руксолитиниб, акситиниб, нилотиниб, иринотекан, винкрестин, винбластин, ибрутиниб, нератиниб
- автоимунно заболяване или трансплантация на орган, като циклоспорин, такролимус, еверолимус, сиролимус
- епилепсия (припадъци), като фенobarбитал, примидон
- главоболие, като елетриптан
- разреждане на кръвта (антикоагуланти), като варфарин, апиксабан, цилостазол, дабигатран, ривароксабан
- доброкачествена хиперплазия на простатата, като алфутозин, силтодозин

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Много лекарства взаимодействат с енсирелвир. **Водете списък с Вашите лекарства**, който да покажете на Вашия лекар и фармацевт.

Не започвайте да приемате ново лекарство, без да сте се консултирали с Вашия лекар или фармацевт. Те могат да Ви кажат дали е безопасно да приемате Zokovea с други лекарства.

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Не приемайте Zokovea, ако сте бременна.

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция (контрол на раждаемостта) по време на лечението с енсирелвир и в продължение на две седмици след последната доза енсирелвир. Трябва да се изключи бременност преди започване на лечението.

Не трябва да кърмите бебето си, докато приемате Zokovea и в продължение на 2 седмици след спирането на лекарството, като предпазна мярка. Това се прави, защото не е налична информация относно употребата на Zokovea при кърмене и не е известно дали лекарството преминава в кърмата..

Шофиране и работа с машини

Zokovea не се очаква да повлияе способността за шофиране и работа с машини.

Zokovea съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Zokovea

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Колко трябва да се приема

Курсът на лечение продължава 5 дни.

Препоръчителната доза е:

- ден 1: приемете 3 таблетки наведнъж (обща доза 375 mg)
- дни 2, 3, 4 и 5: приемайте по 1 таблетка на ден (125 mg)

Как да се приема

Zokovea трябва да се приеме възможно най-скоро, в рамките на 72 часа след непосредствен контакт с лице, което има COVID-19.

Zokovea може да се приема със или без храна:

- Гълтайте таблетките цели с вода
- Не дъвчете, не чупете и не разтрошавайте таблетките.

Ако сте приели повече от необходимата доза Zokovea

Ако сте приели твърде много таблетки Zokovea, незабавно се обадете на Вашия лекар или фармацевт или отидете в най-близкото болнично спешно отделение.

Ако сте пропуснали да приемете Zokovea

Ако сте пропуснали доза, вземете я веднага щом си спомните. Ако обаче е почти време за следващата доза, не приемайте пропуснатата доза и вземете следващата си доза по график. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Zokovea

Дори и да се чувствате по-добре, не спирайте приема на това лекарство, без да сте се консултирали с Вашия лекар. Въпреки това трябва да спрете приема на това лекарство, ако имате признаци на сериозна алергична реакция, както е посочено в точка 4 на листовката.

Ако имате някакви въпроси относно това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Спрете приема на Zokovea и **веднага** се свържете с лекар или отидете до най-близкото спешно отделение ако получите някой от следните симптоми:

Признаци на сериозна алергична реакция (с неизвестна честота)

- затруднено преглъщане или дишане
- подуване на езика, устата и лицето
- стягане в гърлото
- дрезгав глас

- сърбеж
- кожен обрив

Други нежелани реакции

Говорете с Вашия лекар, ако забележите някоя от следните нежелани реакции

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- главоболие
- диария
- гадене
- повишени нива на определени масти (липиди), наречени триглицериди, в кръвта

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- повишени нива в кръвта на вещество, произвеждано от черния дроб (билирубин)
- повръщане
- стомашен (коремн) дискомфорт
- лошо храносмилане (диспепсия)
- кожен обрив
- екзема
- сърбящ обрив (уртикария)
- сърбяща кожа (пруритус)

Редки (могат да засегнат до 1 на 1000 души)

- кожна алергия, като обрив, зачервяване и малки подутини (лекарствен обрив)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Zokovea

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка или блистера след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Zokovea

Активното вещество е енсирелвир. Всяка таблетка съдържа енсирелвиров фумарат, еквивалентен на 125 mg енсирелвир.

Другите помощни вещества са манитол (E421), кроскармелоза натрий (E468), хидроксипропилцелулоза (E463), силициев диоксид, колоиден безводен (E551), микрокристална целулоза (E460) и магнезиев стеарат (E470b).

Как изглежда Zokovea и какво съдържа опаковката

Кръгли (с диаметър около 9 mm) бели до светложълто-бели таблетки с вдлъбнато релефно означение от едната страна с логото на компанията, и цифрите „711“ и „125“ от другата страна.

Zokovea е опакован в картонена опаковка, съдържаща блистер от PVC/PCTFE с общо 7 таблетки.

Притежател на разрешението за употреба

Shionogi B.V.
Herengracht 464,
1017 CA,
Amsterdam,
Нидерландия

Производител

Shionogi B.V.
Herengracht 464,
1017 CA,
Amsterdam,
Нидерландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

AT, BE, BG, CY, CZ, DK, EE, EL, FI, HR, HU, IS, LT, LU, LV, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK

Shionogi B.V.
Tel/Tel./Тел./Tlf/Tél/Puh/Sími/Τηλ: +31 (0) 207038327
contact@shionogi.eu

Deutschland

Shionogi GmbH
Tel: +49 (0) 30 2062980
66 kontakt@shionogi.eu

España

Shionogi SLU
Tel: +34 911 239 258
contacta@shionogi.eu

France

Shionogi SAS
Tél: +33 (0)1 86 65 58 06
contactfrance@shionogi.eu

Italia

Shionogi Srl

Tel: +39 06 94 805 118

contacttaci@shionogi.eu

Дата на последно преразглеждане на листовката .

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>