

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zokovea 125 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene ácido fumárico de ensitrelvir, equivalente a 125 mg de ensitrelvir.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido

Comprimidos redondos, de aproximadamente 9 mm, de color blanco a amarillo claro, grabados con el logotipo del laboratorio farmacéutico y «711» en una cara y «125», en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Zokovea está indicado en el tratamiento profiláctico posterior a la exposición de la COVID-19 en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad.

Zokovea se debe utilizar de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad

La dosis recomendada para pacientes a partir de 12 años de edad es de 375 mg de ensitrelvir por vía oral una vez al día el día 1 y 125 mg una vez al día desde el día 2 hasta el día 5 durante un total de 5 días.

Se recomienda iniciar la administración lo antes posible y dentro de las 72 horas posteriores al contacto estrecho con una persona con infección por el SARS-CoV-2 (ver sección 5.1).

Dosis omitida

En caso de olvidar una dosis, el paciente debe tomarla lo antes posible y reanudar la pauta posológica normal. Si es casi la hora de la siguiente dosis, no debe tomar la dosis olvidada y, en su lugar, debe tomar la siguiente dosis a la hora programada. El paciente no debe duplicar la dosis para compensar una dosis olvidada.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se recomienda el uso de Zokovea en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

Población de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes mayores de 65 años (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Zokovea en niños menores de 12 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Para uso por vía oral.

Este medicamento se puede tomar con o sin alimentos (ver sección 5.2). Los comprimidos deben tragarse enteros con agua y no deben masticarse, fraccionarse ni triturarse.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Mujeres embarazadas (ver las secciones 4.4 y 4.6).

Los medicamentos de la siguiente lista son ejemplos y no se consideran una lista completa de todos los posibles medicamentos que están contraindicados con ensitrelvir.

Medicamentos que dependen en gran medida de la CYP3A para su eliminación y para los que las concentraciones plasmáticas elevadas se asocian a reacciones graves o potencialmente mortales:

- Antianginoso: ranolazina
- Antiarrítmicos: dronedarona, quinidina
- Fármacos antineoplásicos: venetoclax (al inicio del tratamiento y durante la fase de mejoramiento progresivo en pacientes con leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas)
- Fármacos antigotosos: colchicina (en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática)
- Antihistamínicos: terfenadina
- Antipsicóticos: lurasidona, pimozida y quetiapina
- Fármacos antitrombóticos: ticagrelor
- Medicamentos cardiovasculares: eplerenona y ivabradina
- Inhibidor de la miosina cardíaca: mavacamten (en pacientes con fenotipo de metabolizador lento de la CYP2C19 o fenotipo de la CYP2C19 indeterminado)
- Derivados ergóticos: dihidroergotamina, ergotamina y metilergometrina
- Agentes de motilidad gastrointestinal: cisaprida
- Inmunosupresores: voclosporina
- Fármacos hipolipemiantes: simvastatina, lovastatina y lomitapida
- Antagonistas del receptor de mineralocorticoides: finerenona
- Agentes neuropsiquiátricos: cariprazina
- Antagonistas de los opioides: naloxegol
- Inhibidores de la PDE5: avanafil, tadalafilo cuando se usa para la hipertensión arterial pulmonar (HAP), vardenafil
- Sedantes/hipnóticos: daridorexant, midazolam oral y triazolam

Debido a la larga semivida del ensitrelvir y a un mecanismo dependiente del tiempo, el efecto inhibidor de la enzima en CYP3A puede persistir durante 1-2 semanas después del tratamiento con ensitrelvir.

Medicamentos que son inductores potentes de la CYP3A y que pueden reducir significativamente las concentraciones plasmáticas de ensitrelvir, lo que puede asociarse a la posible pérdida de respuesta virológica y a una posible resistencia:

- Antibióticos: rifampicina
- Fármacos antineoplásicos: apalutamida, enzalutamida, mitotano
- Anticonvulsivos: carbamazepina y fenitoína
- Potenciadores reguladores de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística: lumacaftor/ivacaftor
- Productos a base de plantas medicinales: hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)

No se debe iniciar el tratamiento con Zokovea inmediatamente después de la interrupción del tratamiento con inductores potentes de la CYP3A debido al retraso en la compensación del inductor de la CYP3A recientemente interrumpido (ver sección 4.5).

Se debe contemplar un abordaje multidisciplinar (p. ej., que implique a médicos y especialistas en farmacología clínica) para determinar el momento adecuado para iniciar el tratamiento con Zokovea, teniendo en cuenta el retraso en la compensación del inductor de la CYP3A recientemente interrumpido y la necesidad de iniciar el tratamiento con Zokovea en las 72 horas posteriores al contacto estrecho con una persona con infección por el SARS-CoV-2 (ver sección 4.2).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos eficaces. Antes de iniciar el tratamiento se debe descartar el embarazo (ver las secciones 4.3 y 4.6).

Interacción con otros medicamentos

Dado que el ensitrelvir puede interactuar con inductores de la CYP3A o medicamentos que son sustratos de la CYP3A, la glucoproteína P (P-gp) o la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), los medicamentos concomitantes deben evaluarse cuidadosamente al prescribir Zokovea (ver las secciones 4.3 y 4.5).

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado casos de anafilaxia y *shock* anafiláctico con ensitrelvir (ver sección 4.8). En caso de que aparezcan signos y síntomas de una anafilaxia clínicamente significativa, el tratamiento debe interrumpirse inmediatamente y debe iniciarse el tratamiento con los medicamentos adecuados o el tratamiento sintomático.

Insuficiencia hepática grave

No se dispone de datos farmacocinéticos ni clínicos en pacientes con insuficiencia hepática grave. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Zokovea en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Excipientes con efecto conocido

Sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente «exento de sodio».

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos sobre ensitrelvir

El ensitrelvir es un sustrato de la CYP3A, la P-gp y la BCRP.

Inducción del CYP

El potente inductor del CYP3A, carbamazepina (100 mg dos veces al día [días 1 a 3], 200 mg dos veces al día [días 4 a 6], 300 mg dos veces al día [días 7 a 18]), disminuyó el AUC de ensitrelvir en un 46 %.

Se prevé que el efecto de un inductor moderado sea menor, pero no se puede descartar un efecto clínicamente relevante.

Por lo tanto, la administración concomitante de ensitrelvir con medicamentos que inducen el CYP3A puede disminuir las concentraciones plasmáticas de ensitrelvir y reducir su efecto terapéutico.

El uso concomitante de inductores potentes de la CYP3A con ensitrelvir está contraindicado (ver sección 4.3), y el uso concomitante de inductores moderados de la CYP3A con ensitrelvir no se recomienda, pero en caso de ser necesario, el médico que lo prescriba debe tener en cuenta que esto puede conllevar una menor exposición al ensitrelvir y una posible pérdida de la respuesta virológica.

Inhibición de CYP

El potente inhibidor del CYP3A, itraconazol (200 mg dos veces al día el día 1 y luego 200 mg una vez al día), aumentó el AUC de ensitrelvir en 1,31 veces. Esto no se considera clínicamente relevante, y el ensitrelvir se puede utilizar con inhibidores del CYP3A. Dado que el itraconazol también es un inhibidor de la P-gp y de la BCRP, el ensitrelvir también se puede utilizar con inhibidores de estos transportadores.

Efectos del ensitrelvir sobre otros medicamentos

El ensitrelvir es un inhibidor potente de la CYP3A4.

Sustratos de la CYP3A4

El ensitrelvir es un inhibidor potente de la CYP3A, ya que el tratamiento con 375/125 mg de ensitrelvir aumentó la $C_{\max}$ y el AUC del midazolam 2,80 y 6,77 veces, respectivamente; aumentó las concentraciones plasmáticas de los medicamentos que son metabolizados principalmente por la CYP3A. Está contraindicada la administración concomitante de ensitrelvir con medicamentos que dependan en gran medida de la CYP3A para su eliminación y para los cuales las concentraciones plasmáticas elevadas se asocian a acontecimientos graves o potencialmente mortales (ver sección 4.3). La administración concomitante de otros sustratos de la CYP3A que puedan dar lugar a interacciones potencialmente significativas (ver Tabla 1) solo debe contemplarse si el beneficio supera el riesgo.

Sustratos de la glucoproteína P

Ensitrelvir (dosis única de 500 mg) aumentó la $C_{\max}$ y el $AUC_{0-\infty}$ del sustrato de la P-gp, digoxina, en 2,17 y 1,31 veces, respectivamente; por lo tanto, ensitrelvir es un inhibidor de la P-gp. Se debe tener precaución en caso de tratamiento concomitante con sustratos sensibles de la P-gp con un índice terapéutico estrecho (por ejemplo, digoxina, dabigatrán). Debe realizarse una estrecha supervisión de la seguridad y la eficacia del fármaco, y la dosis puede ajustarse en consecuencia.

Sustratos de BCRP

Ensitrelvir (dosis única de 500 mg) aumentó la $C_{\max}$ y el $AUC_{0-\infty}$ del sustrato de BCRP, rosuvastatina, en 1,97 y 1,65 veces, respectivamente; por lo tanto, ensitrelvir es un inhibidor de BCRP. Se debe tener precaución en caso de tratamiento concomitante con sustratos sensibles de BCRP con un índice terapéutico estrecho.

Sustratos de OAT3

Según los estudios *in vitro*, existe la posibilidad de que el ensitrelvir inhiba la proteína transportadora de aniones orgánicos OAT3 con concentraciones clínicamente relevantes. No se ha realizado ningún estudio *in vivo*. Se debe tener precaución cuando se administran concomitantemente sustratos de OAT3 con un índice terapéutico estrecho (por ejemplo, metotrexato).

Anticonceptivos orales

Se estudiaron los efectos de la dosis clínica del ensitrelvir sobre la farmacocinética (FC) de los anticonceptivos orales combinados (etinilestradiol y drospirenona). El ensitrelvir no afectó a la FC del etinilestradiol y aumentó el AUC de la drospirenona 1,81 veces. Esto no se considera clínicamente relevante.

Corticoesteroides

Se estudió el efecto del ensitrelvir (750 mg el día 1 y 250 mg los días 2 a 5) sobre la FC de la dexametasona y la prednisolona (ambos sustratos del CYP3A4). La exposición a la dexametasona aumentó con la administración concomitante de ensitrelvir, y este efecto disminuyó con el tiempo después de la última dosis de ensitrelvir. La C_{max} y el AUC_{0-inf} de la dexametasona el día 5 aumentó 1,47 veces y 3,47 veces, respectivamente; en el día 9, 1,24 y 2,38 veces; y la del día 14 (décimo día después de la última dosis de ensitrelvir), aumentó 1,17 y 1,58 veces, en comparación con los valores obtenidos en los pacientes que recibieron una dosis única de dexametasona en monoterapia. Se recomienda precaución en caso de tratamiento concomitante con dexametasona. La administración de ensitrelvir no mostró ningún efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de la prednisolona.

Sustratos de CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 o CYP2C19

Los estudios *in vitro* con ensitrelvir mostraron efectos inhibidores sobre CYP2C8 y efectos inductores sobre CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19. No se han realizado estudios *in vivo*. Ensitrelvir podría disminuir la exposición de los sustratos de CYP2B6 (p. ej., bupropión), CYP2C9 (p. ej., S-warfarina) y CYP2C19 (p. ej., omeprazol). Además, el ensitrelvir podría aumentar o disminuir la exposición de los sustratos de CYP2C8 (p. ej., repaglinida).

Los medicamentos que se enumeran en la Tabla 1 sirven de guía y no se consideran una lista completa de todos los posibles medicamentos que están contraindicados o pueden interactuar con el ensitrelvir.

Tabla 1. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Clase de medicamento	Medicamento dentro de su clase (cambio en el AUC, cambio en la C_{max})	Comentarios clínicos
Antagonista del receptor α_1 -adrenérgico	↑ Alfuzosina	No se recomienda el uso concomitante con ensitrelvir, ya que pueden aumentar los niveles de alfuzosina en sangre.
Alfa – Antagonista del receptor adrenérgico	↑ Silodosina	No se recomienda el uso concomitante con ensitrelvir, ya que pueden aumentar los niveles de silodosina en sangre.
Analgésicos (opioides)	↑ Buprenorfina ↑ Fentanilo ↑ Metadona ↑ Oxycodona	El ensitrelvir inhibe la CYP3A y, como resultado, se espera que aumenten las concentraciones plasmáticas de estos analgésicos opioides. Si es necesario el uso concomitante con ensitrelvir, debe contemplarse una reducción de la dosis de estos analgésicos opioides y controlarse estrechamente los efectos terapéuticos y adversos (incluida la depresión respiratoria). Consulte cada ficha técnica para obtener más información.
Antianginoso	↑ Ranolazina	Es probable que la administración conjunta dé lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de ranolazina y, por lo tanto, está contraindicada (ver sección 4.3).
Antiarrítmicos	↑ Dronedarona ↑ Quinidina	Es probable que la administración conjunta dé lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de dronedarona y quinidina, por lo que está contraindicada (ver sección 4.3).
	↑ Disopiramida	El ensitrelvir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de la disopiramida, lo que podría aumentar el riesgo de acontecimientos adversos, como arritmias cardíacas. Se debe tener precaución, y se recomienda la monitorización de la concentración terapéutica de la disopiramida, si está disponible.

Tabla 1. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Clase de medicamento	Medicamento dentro de su clase (cambio en el AUC, cambio en la C_{max})	Comentarios clínicos
Antibióticos	↑ Eritromicina	El ensitrelvir inhibe la CYP3A y, como resultado, se espera que aumenten las concentraciones plasmáticas de eritromicina. Se recomienda una monitorización estrecha de los efectos terapéuticos y adversos cuando se administre eritromicina junto con ensitrelvir.
Fármacos antineoplásicos	↑ Apalutamida	La administración conjunta está contraindicada debido a la posible pérdida de la respuesta virológica de ensitrelvir, ya que la apalutamida es un inductor de moderado a fuerte del CYP3A4 (ver sección 4.3). Además, ensitrelvir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de apalutamida, lo que podría provocar efectos adversos graves, incluyendo convulsiones.
	↑ Neratinib	Ensitrelvir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de neratinib. Por tanto, no se recomienda la administración conjunta de neratinib con ensitrelvir. Consulte la ficha técnica de neratinib para obtener más información.
	Enzalutamida	La enzalutamida es un inductor potente de la CYP3A4, y su administración concomitante está contraindicada debido a la posible pérdida de respuesta virológica (ver sección 4.3).
Fármacos antineoplásicos	↑ Axitinib ↑ Bortezomib ↑ Bosutinib ↑ Cabazitaxel ↑ Crizotinib ↑ Dasatinib ↑ Docetaxel ↑ Erlotinib ↑ Gefitinib ↑ Imatinib ↑ Irinotecán ↑ Lapatinib ↑ Nilotinib ↑ Panobinostat ↑ Ponatinib ↑ Ruxolitinib ↑ Sunitinib ↑ Tamsirólimus	Ensitrelvir puede aumentar las concentraciones plasmáticas lo que puede dar lugar a un aumento de la incidencia de acontecimientos adversos. Consulte la ficha técnica individual para obtener más información.

Tabla 1. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Clase de medicamento	Medicamento dentro de su clase (cambio en el AUC, cambio en la C_{max})	Comentarios clínicos
	Mitotano	Su administración concomitante está contraindicada debido a la posible pérdida de respuesta virológica (ver sección 4.3).
	↑ Ibrutinib	Las concentraciones plasmáticas de ibrutinib pueden aumentar debido a la inhibición de la CYP3A por parte del ensitrelvir, lo que da lugar a un mayor riesgo de toxicidad, incluido el riesgo de síndrome de lisis tumoral. Debe evitarse la administración conjunta de ibrutinib y ensitrelvir. Si se considera que el beneficio supera al riesgo y es necesario utilizar ensitrelvir, se reducirá la dosis de ibrutinib a 140 mg y se controlará estrechamente al paciente ante posibles signos de toxicidad.
	↑ Venetoclax	Las concentraciones plasmáticas pueden aumentar debido a la inhibición de la CYP3A por parte del ensitrelvir, lo que da lugar a un aumento del riesgo de síndrome de lisis tumoral al inicio del tratamiento y durante la fase de incremento de la dosis y, por tanto, está contraindicado (ver sección 4.3). Para los pacientes que hayan completado la fase de mejoramiento progresivo y estén recibiendo una dosis diaria estable de venetoclax, se debe reducir la dosis a 100 mg o menos (o al menos un 75 % si ya se ha modificado por otros motivos) cuando se utilice con inhibidores potentes de la CYP3A.

Tabla 1. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Clase de medicamento	Medicamento dentro de su clase (cambio en el AUC, cambio en la C_{max})	Comentarios clínicos
	↑ Ivosidenib	Ensitrelvir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de ivosidenib, lo que puede incrementar el riesgo de toxicidad, incluyendo el riesgo de acontecimientos adversos graves como la prolongación del intervalo QT. Ivosidenib también es un inductor del CYP3A, lo que puede conducir a una menor exposición a ensitrelvir y una posible pérdida de la respuesta virológica. Se debe evitar la administración conjunta (consulte la ficha técnica de ivosidenib para obtener más información).
	↑ Vincristina ↑ Vinblastina	Las concentraciones plasmáticas pueden aumentar cuando se administran junto con ensitrelvir, lo que puede dar lugar a un aumento de la incidencia de acontecimientos adversos.
Anticoagulantes	↑ Apixabán	La combinación de P-gp e inhibidores potentes de la CYP3A4 aumenta los niveles sanguíneos de apixabán y el riesgo de sangrado. Las recomendaciones posológicas para la administración conjunta de apixabán con ensitrelvir dependen de la dosis de apixabán. En el caso de dosis de apixabán de 5 mg o 10 mg dos veces al día, se debe reducir la dosis de apixabán en un 50 %. En pacientes que ya estén tomando 2,5 mg de apixabán dos veces al día, se debe evitar su administración concomitante con ensitrelvir.
	↑ Cilostazol	Las concentraciones plasmáticas de cilostazol pueden aumentar debido a la inhibición del CYP3A por parte del ensitrelvir. Se recomienda ajustar la dosis del cilostazol. Consulte la ficha técnica de cilostazol para obtener más información.
	↑ Warfarina	Se recomienda monitorizar los parámetros de anticoagulación cuando se administre warfarina junto con ensitrelvir.

Tabla 1. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Clase de medicamento	Medicamento dentro de su clase (cambio en el AUC, cambio en la C_{max})	Comentarios clínicos
	↑ Dabigatrán	Se espera que la administración concomitante de ensitrelvir aumente las concentraciones del dabigatrán (debido a la inhibición de la P-gp) con el consiguiente aumento del riesgo de sangrado. Se debe reducir la dosis de dabigatrán o evitar su uso concomitante.
	↑ Rivaroxabán	La inhibición de la CYP3A y la P-gp provoca un aumento de los niveles plasmáticos y los efectos farmacodinámicos del rivaroxabán, lo que puede provocar un aumento del riesgo de sangrado. Por lo tanto, no se recomienda el uso de ensitrelvir en pacientes en tratamiento con rivaroxabán.
Anticonvulsivos	Carbamazepina	La carbamazepina disminuye el AUC y la C_{max} del ensitrelvir hasta un 46 % y un 38 %, respectivamente. La carbamazepina es un inductor potente de la CYP3A4, y su administración concomitante está contraindicada debido a la posible pérdida de respuesta virológica (ver sección 4.3).
	Fenitoína	La fenitoína es un inductor potente de la CYP3A4, y su administración concomitante está contraindicada debido a la posible pérdida de respuesta virológica (ver sección 4.3).
	Fenobarbital Primidona	El fenobarbital y la primidona son inductores moderados de la CYP3A4, y esto puede provocar una menor exposición al ensitrelvir y una posible pérdida de respuesta virológica.

Tabla 1. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Clase de medicamento	Medicamento dentro de su clase (cambio en el AUC, cambio en la C_{max})	Comentarios clínicos
Antifúngicos	↑ Itraconazol	El itraconazol es un potente inhibidor del CYP3A4 y aumenta el AUC y la C_{max} de ensitrelvir en un 31 % y un 24 %, respectivamente, lo cual no se considera clínicamente relevante. El ensitrelvir inhibe la CYP3A y, como resultado, se espera que aumenten las concentraciones plasmáticas del itraconazol. Se recomienda una monitorización estrecha de los efectos terapéuticos y adversos cuando se administre itraconazol junto con ensitrelvir.
Fármacos antigotosos	↑ Colchicina	Se prevé que las concentraciones de colchicina aumenten cuando se administre conjuntamente con ensitrelvir debido a la inhibición del CYP3A4. La administración conjunta está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática debido al potencial de reacciones graves y/o potencialmente mortales (ver sección 4.3). Para pacientes con función renal normal, consulte la ficha técnica de la colchicina.
Antihistamínico	↑ Terfenadina	El aumento de las concentraciones plasmáticas de terfenadina incrementa, con ello, el riesgo de arritmias graves derivadas de este fármaco. Por lo tanto, el uso concomitante con ensitrelvir está contraindicado (véase la sección 4.3).
Antimicobacterianos	Rifampicina	La rifampicina es un inductor potente de la CYP3A4, y su administración concomitante está contraindicada debido a la posible pérdida de respuesta virológica (ver sección 4.3).
	↑ Rifabutina	Se espera un aumento de la exposición a la rifabutina debido a la inhibición de la CYP3A por parte del ensitrelvir.
Antipsicóticos	↑ Lurasidona ↑ Pimozida ↑ Quetiapina	Es probable que la administración conjunta dé lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de lurasidona, pimozida y quetiapina, por lo que está contraindicada (ver sección 4.3).

Tabla 1. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Clase de medicamento	Medicamento dentro de su clase (cambio en el AUC, cambio en la C_{max})	Comentarios clínicos
Antipsicóticos	↑ Aripiprazol	Se recomienda ajustar la dosis de aripiprazol, ya que se espera que ensitrelvir aumente las concentraciones plasmáticas de aripiprazol debido a la inhibición de la CYP3A. Consulte la ficha técnica de aripiprazol para obtener más información.
	↑ Haloperidol	El ensitrelvir inhibe la CYP3A y, como resultado, se espera que aumenten las concentraciones plasmáticas del haloperidol.
Antitrombóticos	↑ Ticagrelor	Su administración concomitante está contraindicada (ver sección 4.3).
Agonistas β -adrenérgicos (de acción prolongada)	↑ Salmeterol	El ensitrelvir inhibe la CYP3A y, como resultado, se espera un aumento pronunciado de las concentraciones plasmáticas del salmeterol, lo que provoca un aumento del riesgo de acontecimientos adversos cardiovasculares asociados al salmeterol, incluida la prolongación del intervalo QT, palpitaciones y taquicardia sinusal. Por lo tanto, se debe evitar su uso concomitante con ensitrelvir.
Bloqueantes de los canales de calcio	↑ Amlodipino ↑ Felodipino ↑ Nifedipino ↑ Verapamilo	El ensitrelvir inhibe la CYP3A y, como resultado, se espera que aumenten las concentraciones plasmáticas de los antagonistas de los canales de calcio. Si se administra de forma concomitante, se debe supervisar estrechamente a los pacientes para detectar efectos terapéuticos y adversos durante la administración concomitante. Consulte las fichas técnicas de cada antagonista de los canales de calcio para obtener más información.
Glucósidos cardíacos	↑ Digoxina (31 %; 117 %)	Esta interacción se debe a la modificación por parte del ensitrelvir del flujo de salida de digoxina mediado por la P-gp. Se deben supervisar los niveles de digoxina, si es posible, así como su seguridad y eficacia.
Fármacos cardiovasculares	↑ Eplerenona ↑ Ivabradina	Su administración concomitante está contraindicada (ver sección 4.3).

Tabla 1. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Clase de medicamento	Medicamento dentro de su clase (cambio en el AUC, cambio en la C_{max})	Comentarios clínicos
	↑ Guanfacina	El ensitrelvir inhibe la CYP3A y, como resultado, se espera que aumenten las concentraciones plasmáticas de guanfacina. Se recomienda ajustar la dosis; consulte la ficha técnica de la guanfacina.
	↑ Mavacamten	Está contraindicada la administración concomitante en pacientes con fenotipo de metabolizador lento de la CYP2C19 o fenotipo de CYP2C19 indeterminado (ver sección 4.3).
	↑ Riociguat	Las concentraciones plasmáticas pueden aumentar debido a la inhibición de la CYP3A y la P-gp por parte del ensitrelvir. No se recomienda la administración concomitante de riociguat con ensitrelvir.
Corticoesteroides	↑ Budesonida ↑ Ciclesonida ↑ Dexametasona (247 %; 47 %) ↑ Metilprednisolona	Ensitrelvir inhibe la enzima CYP3A y aumenta las concentraciones plasmáticas de dexametasona. También se espera que aumente las concentraciones plasmáticas de budesonida, ciclesonida y metilprednisolona. Se recomienda precaución en caso de uso concomitante; consulte las fichas técnicas individuales.
Potenciadores del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística	Lumacaftor/ivacaftor	Lumacaftor/ivacaftor es un inductor potente de la CYP3A4, y su administración concomitante está contraindicada (ver sección 4.3).
Fármaco antirreumático modificador de la enfermedad	↑ Metotrexato	El ensitrelvir puede inhibir la proteína transportadora OAT3 y, como resultado, se espera que aumenten las concentraciones plasmáticas de metotrexato. Se debe tener precaución en caso de tratamiento concomitante.
Agonistas de la dopamina	↑ Bromocriptina	El ensitrelvir inhibe la CYP3A y, como resultado, se espera que aumenten las concentraciones plasmáticas de bromocriptina.

Tabla 1. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Clase de medicamento	Medicamento dentro de su clase (cambio en el AUC, cambio en la C_{max})	Comentarios clínicos
Derivados ergóticos	↑ Dihidroergotamina ↑ Ergotamina ↑ Metilergometrina	Su administración concomitante está contraindicada debido a la posibilidad de toxicidad aguda de los derivados ergóticos caracterizada por vasoespasmo e isquemia de las extremidades y otros tejidos, incluido el sistema nervioso central (ver sección 4.3).
Fármacos gastrointestinales	↑ Aprepitant ↑ Loperamida	El ensitrelvir inhibe la CYP3A y, como resultado, se espera que aumenten las concentraciones plasmáticas del aprepitant y la loperamida.
Agente de motilidad gastrointestinal	↑ Cisaprida	Ensitrelvir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de cisaprida, incrementando así el riesgo de arritmias graves causadas por este fármaco; por lo tanto, su uso concomitante con ensitrelvir está contraindicado (ver sección 4.3).
Productos a base de plantas medicinales (para la depresión)	Hierba de San Juan (hipérico)	El uso concomitante de ensitrelvir con preparados a base de plantas medicinales que contengan hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>) está contraindicado debido al riesgo de disminución de las concentraciones plasmáticas y a la reducción de los efectos clínicos del ensitrelvir (ver sección 4.3).
Antagonista de CCR5 del VIH	↑ Maraviroc	Se espera que el ensitrelvir aumente los niveles plasmáticos del maraviroc como resultado de la inhibición de la CYP3A. Para obtener más información, consulte la ficha técnica del maraviroc.
Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos del VIH	Efavirenz Etravirina	El efavirenz y la etravirina son inductores moderados de la CYP3A4, y esto puede provocar una menor exposición al ensitrelvir y una posible pérdida de respuesta virológica.
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas)	↑ Lovastatina ↑ Simvastatina	Su administración concomitante está contraindicada (ver sección 4.3).
	↑ Atorvastatina	El ensitrelvir inhibe la CYP3A y, como resultado, se espera que aumenten las concentraciones plasmáticas de atorvastatina (consultar la ficha técnica de atorvastatina).

Tabla 1. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Clase de medicamento	Medicamento dentro de su clase (cambio en el AUC, cambio en la C_{max})	Comentarios clínicos
	↑ Rosuvastatina (65 %; 97 %)	El ensitrelvir inhibe la proteína BCRP y, como resultado, aumenta las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina (consultar la ficha técnica de rosuvastatina).
Tratamientos para el hiperparatiroidismo	↑ Cinacalcet	El ensitrelvir inhibe la CYP3A y, como resultado, se espera que aumenten las concentraciones plasmáticas del cinacalcet. Puede ser necesario ajustar la dosis.
Inmunosupresores	↑ Voclosporina	Su administración concomitante está contraindicada debido a la posibilidad de nefrotoxicidad aguda o crónica (ver sección 4.3).
	Inhibidores de la calcineurina: ↑ Ciclosporina ↑ Tacrólimus	El ensitrelvir inhibe la CYP3A y, como resultado, se espera que aumenten las concentraciones plasmáticas de la ciclosporina y el tacrólimus. Esta administración concomitante solo debe contemplarse con un seguimiento estrecho y periódico de las concentraciones sanguíneas de los inmunosupresores, con el fin de reducir sus dosis de acuerdo con las guías clínicas más recientes y para evitar la sobreexposición y el aumento posterior de las reacciones adversas graves debidas al inmunosupresor. Es importante que se realice un seguimiento estrecho y periódico no solo durante la administración concomitante con ensitrelvir, sino también después del tratamiento con este fármaco.

Tabla 1. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Clase de medicamento	Medicamento dentro de su clase (cambio en el AUC, cambio en la C_{max})	Comentarios clínicos
	↑ Everólimus ↑ Sirólimus	El ensitrelvir inhibe la CYP3A y, como resultado, se espera que aumenten las concentraciones plasmáticas del everólimus y el sirólimus. Esta administración concomitante solo debe contemplarse con un seguimiento estrecho y periódico de las concentraciones sanguíneas de los inmunosupresores, con el fin de reducir sus dosis de acuerdo con las guías clínicas más recientes y para evitar la sobreexposición y el aumento posterior de las reacciones adversas graves debidas al inmunosupresor. Es importante que se realice un seguimiento estrecho y periódico no solo durante la administración concomitante con ensitrelvir, sino también después del tratamiento con este fármaco.
Inhibidores de la cinasa Janus (JAK)	↑ Tofacitinib	Ensitrelvir inhibe el CYP3A y, como resultado, se espera que aumente las concentraciones plasmáticas de tofacitinib. Se recomienda ajustar la dosis del tofacitinib. Consulte la ficha técnica de tofacitinib para obtener más información.
Inhibidores de la proteína microsomal de transferencia de triglicéridos (MTTP)	↑ Lomitapida	Ensitrelvir inhibe el CYP3A y, como resultado, se espera que aumente las concentraciones plasmáticas de lomitapida. Su administración concomitante está contraindicada debido a la posibilidad de hepatotoxicidad(ver sección 4.3).
Medicamentos para la migraña	↑ Eletriptán	El ensitrelvir inhibe la CYP3A y, como resultado, se espera que aumenten las concentraciones plasmáticas del eletriptán. Ensitrelvir no se debe utilizar junto con eletriptán.
Antagonistas de los receptores de mineralocorticoides	↑ Finerenona	Su administración concomitante está contraindicada debido a la posibilidad de reacciones adversas graves, incluidas hiperpotasemia, hipotensión e hponatremia (ver sección 4.3).

Tabla 1. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Clase de medicamento	Medicamento dentro de su clase (cambio en el AUC, cambio en la C_{max})	Comentarios clínicos
Agentes neuropsiquiátricos	↑ Cariprazina	La administración conjunta está contraindicada debido al aumento de la exposición plasmática a la cariprazina y sus metabolitos activos (ver sección 4.3).
Antagonistas de los opioides	↑ Naloxegol	La administración conjunta está contraindicada debido al potencial de síntomas de abstinencia de opioides (ver sección 4.3).
Inhibidores de la PDE5 para la hipertensión arterial pulmonar	↑ Tadalafilo	Ensitrelvir inhibe el CYP3A y, como resultado, se espera que aumente las concentraciones plasmáticas de tadalafilo. Su administración concomitante está contraindicada (ver sección 4.3).
Inhibidores de la PDE5 para la disfunción eréctil	↑ Avanafilo ↑ Sildenafil ↑ Tadalafilo ↑ Vardenafilo	El ensitrelvir inhibe la CYP3A y, como resultado, se espera que aumenten las concentraciones plasmáticas del avanafilo, sildenafil, el tadalafilo y el vardenafilo. La administración conjunta con avanafilo y vardenafilo está contraindicada (ver sección 4.3).
Sedantes	↑ Triazolam	Su administración concomitante está contraindicada (ver sección 4.3).
Sedantes/hipnóticos	↑ Daridorexant	Su administración concomitante está contraindicada (ver sección 4.3).
	↑ Zopiclona	El ensitrelvir inhibe la CYP3A y, como resultado, se espera que aumenten las concentraciones plasmáticas de zopiclona. Pueden precisarse ajustes de la dosis.
	↑ Midazolam oral (577 %; 180 %)	El ensitrelvir inhibe la CYP3A y, como resultado, aumenta las concentraciones plasmáticas de midazolam. La administración concomitante con midazolam oral está contraindicada (ver sección 4.3). Se debe tener precaución en caso de administración conjunta con midazolam parenteral.

Tabla 1. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Clase de medicamento	Medicamento dentro de su clase (cambio en el AUC, cambio en la C_{max})	Comentarios clínicos
Antagonistas selectivos del receptor V2 de la vasopresina	↑ Tolvaptán	El ensitrelvir inhibe la CYP3A y, como resultado, se espera que aumenten las concentraciones plasmáticas de tolvaptán. Se recomienda reducir la dosis de tolvaptán en los pacientes. Consulte la ficha técnica de tolvaptán para obtener más información.
Fármacos urológicos	↑ Oxibutinina	Ensitrelvir inhibe el CYP3A y, como resultado, se espera que aumente las concentraciones plasmáticas de la oxibutinina.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/métodos anticonceptivos en hombres y mujeres

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con ensitrelvir y en las 2 semanas posteriores a la última dosis de ensitrelvir (ver las secciones 5.2 y 5.3). Debe descartarse el embarazo antes de iniciar el tratamiento.

Embarazo

Los datos relativos al uso de ensitrelvir en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Zokovea está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3).

Lactancia

Se desconoce si ensitrelvir se excreta en la leche materna. En un estudio preclínico llevado a cabo en ratas, se demostró que el ensitrelvir se excreta en la leche (ver sección 5.3), por lo que no se puede excluir el riesgo para el lactante. Por lo tanto, no se recomienda la lactancia durante el tratamiento ni en las 2 semanas posteriores a la última dosis de ensitrelvir (ver sección 5.2).

Fertilidad

No se ha estudiado el efecto del ensitrelvir sobre la fertilidad en seres humanos. Según los datos de los estudios realizados en animales, no hay pruebas de que el ensitrelvir tenga un efecto sobre la fertilidad masculina o femenina (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Zokovea sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes son hipertrigliceridemia (5,4 %), cefalea (2,7 %), diarrea (1,9 %) y náuseas (1,1 %).

Las reacciones adversas más graves son la anafilaxia y el shock anafiláctico (frecuencia no conocida).

Lista tabulada de las reacciones adversas

El perfil de seguridad del medicamento se basa en las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos y en las notificaciones espontáneas.

Las reacciones adversas de la Tabla 2 que se muestran a continuación se enumeran por clase de órgano o sistema y frecuencia. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 2. Reacciones adversas

	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida *
Trastornos del sistema inmunológico					Anafilaxia, <i>shock</i> anafiláctico
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipertrigliceridemia	Dislipidemia		
Trastornos hepatobiliares			Hiperbilirrubinemia		
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea			
Trastornos gastrointestinales		Diarrea Náuseas	Vómitos Molestias abdominales Dispepsia		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Erupción Eccema Urticaria Prurito	Erupción medicamentosa	

* Datos posteriores a la comercialización.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).*

4.9 Sobredosis

No hay ningún antídoto específico para Zokovea. En caso de sobredosis, se deben implementar medidas sintomáticas generales en función de los signos y síntomas del paciente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales de uso sistémico, Antivirales de acción directa, Inhibidores de proteasa, código ATC: J05AE16

Mecanismo de acción

El ensitrelvir inhibe selectivamente la proteasa similar a 3C (3CL) del coronavirus SARS-CoV-2, una enzima esencial para el procesamiento de la poliproteína codificada por el gen del SARS-CoV-2, lo que, en consecuencia, inhibe la replicación del virus. La concentración inhibidora media o del 50 % (IC₅₀) del ensitrelvir para la actividad de la proteasa 3CL del SARS-CoV-2 fue de 0,0132 µmol/l.

Actividad antivírica

Se determinó la actividad antivírica del ensitrelvir frente a variantes clínicas del SARS-CoV-2, incluidas las variantes víricas con mutaciones en la proteína espicular, como alfa (B.1.1.7), beta (B.1.351), gamma (P.1), delta (B.1.617.2), theta (P.3), lambda (C.37), mu (B.1.621) y ómicron (B.1.1.529) utilizando células VeroE6/TMPRSS2. La concentración eficaz media (EC₅₀) del ensitrelvir para el SARS-CoV-2 osciló entre 0,20 y 0,99 µmol/l.

Se identificaron las sustituciones de aminoácidos D48G, M49L, P52S, S144A y M49L/S144A en la región nsp5 del SARS-CoV-2 después de la atenuación del virus en presencia de ensitrelvir *in vitro*. Los valores del número de veces de cambio con ensitrelvir frente al SARS-CoV-2 recombinante portador de las mutaciones D48G, M49L, P52S, S144A y M49L/S144A fueron de 4,3, 17, 3,7, 9,2 y 100 veces, respectivamente.

En el estudio 2206T1331, se dispuso de datos de la secuencia nsp5 después de la dosis de un total de 51 participantes entre 243 participantes con una PCR positiva después de la dosis (laboratorio central) en el grupo de ensitrelvir de la población ITTm, compuesta por 1030 participantes. Entre estos 51 participantes, se detectaron SAST debidas a ensitrelvir en la región nsp5 en 19 participantes: M49L en 10 participantes, T25A en 4 participantes, M49I en 3 participantes y P52S en 3 participantes (incluido 1 participante con M49L y T25A).

Los valores del factor de cambio de ensitrelvir frente al SARS-CoV-2 recombinante portador de las mutaciones T25A, M49I, M49L y P52S fueron de 14,4, 5,3, 17 y 3,7, respectivamente.

Definición de SAST debidas a ensitrelvir: la sustitución de aminoácidos confirmada en ≥ 3 participantes que experimentaron sustituciones de aminoácidos surgidas durante el tratamiento con una frecuencia de mutación ≥ 15 % y ≥ 2,5 veces (en comparación con el placebo) en la proporción de participantes con sustitución de aminoácidos surgida durante el tratamiento con una frecuencia de mutación ≥ 15 % en cualquiera de los grupos de tratamiento con ensitrelvir en la población ITT.

Efectos farmacodinámicos

No se observó prolongación del intervalo QTc en el intervalo de concentración plasmática de ensitrelvir mediante el análisis de concentración-QTc basado en los datos después de dosis únicas de 20 a 2000 mg de ensitrelvir.

Eficacia clínica

Estudio 2206T1331

Se trató de un estudio en fase III, multicéntrico, con enmascaramiento doble, aleatorizado y controlado con placebo, para evaluar la eficacia y la seguridad del ensitrelvir en la prevención de la infección sintomática por el SARS-CoV-2 en los contactos domésticos de una persona en el plazo de 72 horas desde la aparición de la COVID-19 sintomática. El estudio se realizó en los siguientes países: Argentina, Japón, Sudáfrica, Estados Unidos y Vietnam. Los participantes aptos para el estudio (a partir de 12 años de edad) se asignaron aleatoriamente al grupo de ensitrelvir o al grupo de placebo (1:1).

- Grupo de ensitrelvir:
Se administraron 375 mg el día 1 como dosis de carga. A partir de entonces, se administraron 125 mg los días 2 a 5 como dosis de mantenimiento.
- Grupo de placebo:
El placebo correspondiente se administró una vez al día durante 5 días.

Se aleatorizó a un total de 2387 participantes, y se incluyó a 2041 participantes en la población ITTm. La población ITTm se definió como todos los participantes aleatorizados a los que se les administró una dosis y presentaron un resultado negativo confirmado en la RT-PCR para el SARS-CoV-2 en la selección (laboratorio central).

El porcentaje de hombres fue del 43,3 % en el grupo de ensitrelvir y del 38,0 % en el del placebo, y el porcentaje de mujeres fue del 56,7 % en el grupo de ensitrelvir y del 62,0 % en el del placebo. El porcentaje de personas de 12 a < 18 años fue del 6,2 % en el grupo de ensitrelvir y del 5,3 % en el del placebo; el porcentaje de personas de 18 a 64 años fue del 84,2 % en el grupo de ensitrelvir y del 85,8 % en el del placebo; y el porcentaje de personas de 65 años o más fue del 9,6 % en el grupo de ensitrelvir y del 8,9 % en el del placebo.

La COVID-19 sintomática se definió como una prueba de RT-PCR positiva confirmada por el laboratorio central y la aparición (o empeoramiento [aumento de la puntuación de un síntoma con respecto al inicio] en el caso de síntomas preexistentes similares a la COVID-19) de ≥ 1 de los 14 síntomas de COVID-19 especificados durante al menos 48 horas.

El criterio de valoración principal, la proporción de participantes con COVID-19 sintomática hasta el día 10 (IC del 95 %) en la población ITTm fue del 2,9 % (30/1030; IC del 95 %: 1,97 %; 4,13 %) en el grupo de ensitrelvir y del 9,0 % (91/1011; IC del 95 %: 7,31 %; 10,94 %) en el grupo de placebo. El cociente de riesgos de COVID-19 sintomática en los participantes aleatorizados al grupo de ensitrelvir, en comparación con los participantes aleatorizados al grupo de placebo fue de 0,33 (0,22; 0,49) ($p < 0,0001$).

En un análisis descriptivo sin ajustar de subgrupos por región geográfica, se registraron casos de COVID-19 sintomática hasta el día 10 en 11 de los 266 participantes (4,1 %; IC del 95 %: 2,08 %, 7,28 %) del grupo de ensitrelvir y en 62 de los 270 participantes (23,0 %; IC del 95 %: 18,08 %, 28,45 %) del grupo de placebo en Japón, lo que corresponde a cociente de riesgos de 0,18 (IC del 95 %: 0,10; 0,33). En Norteamérica, se produjeron casos de COVID-19 sintomática hasta el día 10 en 15 de los 692 participantes (2,2 %; IC del 95 %: 1,22 %, 3,55 %) del grupo de ensitrelvir y en 25 de los 683 participantes (3,7 %; IC del 95 %: 2,38 %, 5,36 %) del grupo de placebo, lo que corresponde a un cociente de riesgos de 0,60 (IC del 95 %: 0,32; 1,12). En el subgrupo del resto del mundo (Argentina, Sudáfrica y Vietnam), se produjeron casos de COVID-19 sintomática hasta el día 10 en 4 de los 72 participantes (5,6 %; IC del 95 %: 1,53 %, 13,62 %) del grupo de ensitrelvir y en 4 de los 58 participantes (6,9 %; IC del 95 %: 1,91 %, 16,73 %) del grupo de placebo, lo que corresponde a un cociente de riesgos de 0,84 (IC del 95 %: 0,27; 2,61).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Zokovea en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento profiláctico posterior a la exposición de la COVID-19 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral de ensitrelvir una vez al día con una dosis de carga de 375 mg el día 1 y una dosis de mantenimiento de 125 mg los días 2 a 5, las medias geométricas (CV%) de la C_{max} y el

AUC_{0-τ} de ensitrelvir el día 1 fueron de 19,7 (21,1%) µg/ml y 325,0 (15,7%) µg·h/ml, respectivamente, y las del día 5, de 24,8 (13,4%) µg/ml y 475,5 (15,0%) µg·h/ml, respectivamente. La mediana del tiempo hasta la C_{max} (T_{max}) son de 2,75 a 3,25 horas. No se ha establecido la biodisponibilidad absoluta del ensitrelvir.

Efecto de los alimentos sobre la absorción oral

En adultos sanos que recibieron una administración oral única de 375 mg de ensitrelvir con alimentos (después de un desayuno rico en grasas y alto contenido calórico), el AUC aumentó aproximadamente un 25 %, y la mediana del T_{max} se retrasó de 2,50 horas (en ayunas) a 6,00 horas (en estado posprandial), pero no influyó a la C_{max} de ensitrelvir. No se observaron diferencias clínicamente significativas en la exposición a ensitrelvir entre los estados en ayunas y posprandial, aunque el T_{max} se retrasa con alimentos, en comparación con el estado en ayunas.

Distribución

El coeficiente de unión a las proteínas séricas humanas es del 97,7 %-98,7 %.

La media geométrica del volumen de distribución aparente en la fase de eliminación terminal fue de 13,5 a 20,6 l tras una administración oral única de 20-2000 mg de ensitrelvir (suspensión) en ayunas en participantes varones adultos sanos japoneses.

Biotransformación

En un estudio *in vitro*, se observó que varias enzimas del sistema del citocromo P450, incluida la CYP3A, contribuían a la formación de ensitrelvir triazol *N*-desmetilo.

Cuando se administró ensitrelvir por vía oral como dosis única en ayunas a adultos sanos, se detectó principalmente el ensitrelvir no metabolizado en plasma, y el metabolito clorado de ensitrelvir se detectó como metabolito en plasma. Se observaron metabolitos de menor importancia en la orina (ensitrelvir triazol *N*-desmetilo, ensitrelvir indazol *N*-desmetilo y un metabolito desconocido 1) y las heces (forma *N*-desindazolada de ensitrelvir, ensitrelvir triazol *N*-desmetilo, ensitrelvir indazol *N*-desmetilo, ensitrelvir 3-indazolinona, ensitrelvir indazol 4-Cl y otro metabolito desconocido 2).

Eliminación

La mayor parte de la eliminación del ensitrelvir se produce a través de la vía biliar, con determinada contribución de la eliminación renal. Después de la administración oral de [¹⁴C]-ensitrelvir (suspensión) con una dosis de 375 mg a participantes sanos, aproximadamente el 65 % y el 26 % del ensitrelvir se recuperó en las heces y la orina. El ensitrelvir inalterado se detectó principalmente en el plasma y correspondía aproximadamente al 90 % de la radioactividad total en plasma.

Tras la administración oral de ensitrelvir una vez al día, con una dosis de carga de 375 mg el día 1 y una dosis de mantenimiento de 125 mg los días 2 a 5, la media geométrica de la semivida de eliminación terminal del día 5 era de 58 horas.

Linealidad/no linealidad

El ensitrelvir mostró una farmacocinética casi lineal en ayunas dentro del intervalo de dosis de 20 mg a 2000 mg (suspensión) en voluntarios adultos sanos.

Poblaciones especiales

En un análisis farmacocinético poblacional, no se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de ensitrelvir en función de la edad (de 12 a 91 años de edad), el sexo o la etnia/origen étnico.

Población de edad avanzada

La exposición en los participantes de edad avanzada de ≥ 65 años fue comparable a la de los participantes adultos sanos.

Peso corporal

Se observó una tendencia hacia una mayor exposición en personas con menor peso corporal, pero esto no se consideró clínicamente relevante.

Población pediátrica

No se han realizado estudios farmacocinéticos con ensitrelvir en lactantes ni niños menores de 12 años (ver sección 4.2).

Los adolescentes que recibieron ensitrelvir tenían un peso de 32 kg a 112 kg. Los análisis farmacocinéticos confirmaron que las exposiciones a ensitrelvir en adolescentes eran comparables a las de los adultos.

Insuficiencia renal

Se han realizado estudios farmacocinéticos con ensitrelvir en pacientes con insuficiencia renal.

En comparación con los controles sanos sin insuficiencia renal, la $C_{\max}$ y el AUC_{inf} de ensitrelvir aumentaron 1,32 y 1,44 veces en los pacientes con insuficiencia renal leve, 1,33 y 1,49 veces en los pacientes con insuficiencia renal moderada y 1,11 y 1,60 veces en los pacientes con insuficiencia renal grave, respectivamente. La insuficiencia renal no tiene un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética del ensitrelvir (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

Se han realizado estudios farmacocinéticos de ensitrelvir en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada.

En comparación con los controles sanos sin insuficiencia hepática, la $C_{\max}$ y el AUC_{inf} del ensitrelvir fueron de 0,89 y 1,03 veces en pacientes con insuficiencia hepática leve y 0,74 y 0,87 veces en pacientes con insuficiencia hepática moderada, respectivamente. Por lo tanto, la insuficiencia hepática leve y moderada no tiene un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética del ensitrelvir (ver sección 4.2).

No se han realizado estudios farmacocinéticos con ensitrelvir en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver las secciones 4.2 y 4.4).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas y genotoxicidad.

Según los resultados de los estudios preclínicos de toxicidad general, entre los efectos adversos del ensitrelvir, se incluyen disminución de la ingesta de alimentos, disminución de los parámetros eritrocitarios, cambios inflamatorios en distintos órganos, disminución del recuento de plaquetas y vómitos. Estos resultados se observan con una exposición de 2 a 3 veces mayor que la dosis de exposición clínica. En el estudio de toxicidad oral de 2 y 4 semanas de duración realizados en monos, se observó infiltración por células inflamatorias, principalmente, células mononucleares, en la vena porta hepática, la vesícula biliar y los pulmones/bronquios con una dosis equivalente a 8,0 veces o superior a la dosis de exposición clínica.

No se han realizado estudios de carcinogénesis con ensitrelvir.

El ensitrelvir no afectó a la fertilidad masculina ni femenina, así como tampoco al desarrollo embrionario temprano en ratas con dosis equivalentes a 8,2-10 veces la dosis de exposición clínica.

En un estudio de desarrollo embrionario fetal llevado a cabo en ratas, el ensitrelvir no indujo malformaciones ni letalidad embrionario fetal hasta una dosis equivalente a 6,6 veces la dosis de exposición clínica. Sin embargo, se observó una baja ingesta de alimentos y un bajo peso corporal en las madres, así como un ligero retraso del crecimiento fetal y una alta frecuencia de costillas flotantes supernumerarias con dosis de 1000 mg/kg/día, una dosis equivalente a 6,6 veces la dosis de exposición clínica.

En un estudio de desarrollo embrionario fetal realizado en conejos, el ensitrelvir indujo letalidad embrionario fetal o malformación con toxicidad materna grave mediante administración continua con dosis equivalentes a 5,0 y 7,4 veces la dosis de exposición clínica, respectivamente, durante la organogénesis de los conejos. Los cambios observados con dosis equivalentes a 5,0 y 7,4 veces la dosis de exposición clínica, respectivamente, fueron malformaciones del esqueleto axial, cambios asociados a malformaciones vertebrales, como variaciones esqueléticas del centro torácico y cola corta, y altas frecuencias de vértebras lumbares supernumerarias o costillas esternales supernumerarias como variación esquelética. Además, se observó un aborto asociado a toxicidad materna en una madre expuesta a dosis equivalentes a 5,0 veces la dosis de exposición clínica.

En un estudio sobre el desarrollo pre y postnatal y la función materna en ratas, se observó una disminución en la tasa de supervivencia al cuarto día postnatal y un retraso en el crecimiento en las crías a una dosis equivalente a 6,6 veces la dosis de exposición clínica.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Manitol (E-421)
Croscarmelosa sódica (E-468)
Hidroxipropilcelulosa (E-463)
Sílice coloidal anhidra (E-551)
Celulosa microcristalina (E-460)
Estearato de magnesio (E-470b)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de PVC/PCTFE con lámina de aluminio.

Caja que contiene una tira de blíster con un total de 7 comprimidos.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial para su eliminación.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Shionogi B.V.
Herengracht 464,
1017 CA,
Ámsterdam,
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/26/2062/001

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

Fecha de la primera autorización:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Shionogi B.V.
Herengracht 464
Ámsterdam
1017 CA
Países Bajos

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107QUATER, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IP para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Zokovea 125 mg comprimidos
ensitrelvir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene ácido fumárico de ensitrelvir, equivalente a 125 mg de ensitrelvir.

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimido

7 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

No masticar, fraccionar ni triturar.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Shionogi B.V.
Herengracht 464,
1017CA,
Ámsterdam,
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/26/2062/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Zokovea 125 mg comprimidos

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS
--

BLÍSTERES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zokovea 125 mg comprimidos
ensitrelvir

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Shionogi y logotipo de la empresa

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Zokovea 125 mg comprimidos ensitrelvir

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Zokovea y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Zokovea
3. Cómo tomar Zokovea
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Zokovea
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Zokovea y para qué se utiliza

Zokovea contiene el principio activo ensitrelvir. Se trata de un medicamento que ayuda a combatir las infecciones víricas en todo el cuerpo. Se trata de un medicamento antiviral que se utiliza en adultos y adolescentes de 12 años o más para prevenir la COVID-19 tras la exposición al SARS-CoV-2, el virus que causa la enfermedad.

La COVID-19 está provocada por un virus llamado *coronavirus*. Zokovea detiene la multiplicación del virus en las células, lo que, a su vez, impide su multiplicación en el organismo. Esto puede ayudar al organismo a superar la infección por el virus e impedir que desarrolle una enfermedad grave.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Zokovea

No tome Zokovea:

- si es alérgico al ensitrelvir o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si está embarazada.
- si está usando cualquiera de los siguientes medicamentos, ya que tomarlos junto con Zokovea puede provocar efectos adversos graves o potencialmente mortales o afectar a la forma en que actúa Zokovea:
 - quinidina, dronaderona, ranolazina (para el ritmo cardíaco irregular)
 - colchicina (para la gota)
 - pimoza (para tics graves)
 - lurasidona, cariprazina (para la esquizofrenia)
 - quetiapina (para el trastorno bipolar)
 - ticagrelor (para prevenir la formación de coágulos de sangre)

- eplerenona, ivabradina, mavacamtén (para problemas cardíacos)
- dihidroergotamina, ergotamina, metilergometrina (para los dolores de cabeza)
- voclosporina (para suprimir el sistema inmunitario)
- simvastatina, lomitapida y lovastatina (para el colesterol alto)
- finerenona (para la insuficiencia renal crónica)
- tadalafilo (para la hipertensión arterial pulmonar)
- triazolam, midazolam oral y daridorexant (para problemas de sueño)
- venetoclax, apalutamida, enzalutamida y mitotano (para el cáncer)
- carbamazepina y fenitoína (para la epilepsia)
- rifampicina (para algunas infecciones graves, incluida la tuberculosis)
- lumacaftor e ivacaftor (para la fibrosis quística)
- hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*; un medicamento a base de plantas medicinales para la depresión y la ansiedad)
- terfenadina (antihistamínicos)
- naloxegol y cisaprida (para el estreñimiento)
- avanafil y vardenafil (para la disfunción eréctil masculina)

Advertencias y precauciones

Reacciones alérgicas

Pueden producirse reacciones alérgicas, incluidas reacciones alérgicas graves (conocidas como «anafilaxia»), en personas que toman Zokovea, incluso después de solo 1 dosis.

Enfermedad hepática

Informe a su médico si tiene o ha tenido una enfermedad hepática.

Niños y adolescentes

No administre Zokovea a niños menores de 12 años, ya que este medicamento no se ha estudiado en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Zokovea

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento, incluidos los utilizados para:

Enfermedades de la sangre y del corazón (cardiovasculares):

- ritmo cardíaco irregular, como disopiramida
- presión arterial alta, como amlodipino, nifedipino, felodipino o verapamilo
- problemas cardíacos, como guanfacina, riociguat o digoxina
- alto colesterol en sangre, como atorvastatina o rosuvastatina

Enfermedades infecciosas:

- infecciones, como eritromicina o rifabutina (antibióticos)
- infecciones por hongos, como itraconazol (antifúngicos)
- infección por el VIH, como maraviroc, efavirenz o etravirina

Enfermedades mentales:

- trastornos mentales o del estado de ánimo, como haloperidol, aripiprazol
- psicosis como bromocriptina (agonistas de los receptores de dopamina)
- estrés como zopiclona o midazolam parenteral (sedantes e hipnóticos)

Enfermedades inflamatorias:

- inflamación, como budesónida, ciclesónida, dexametasona o metilprednisolona (esteroides y corticosteroides)
- artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante o colitis ulcerosa, como tofacitinib o metotrexato

Otras enfermedades:

- dolor intenso, como fentanilo, oxicodona, metadona o buprenorfina
- problemas pulmonares, como salmeterol
- enfermedad renal, como cinacalcet, tolvaptán
- problemas digestivos, como aprepitant o loperamida
- vejiga hiperactiva, como tolterodina o oxibutinina
- disfunción eréctil (que también se conoce como *impotencia*), como sildenafil, tadalafil
- cáncer, como docetaxel, temsitrólum, gefitinib, dasatinib, erlotinib, lapatinib, bortezomib, imatinib, sunitinib, bosutinib, cabazitaxel, crizotinib, panobinostat, ponatinib, ruxolitinib, axitinib, nilotinib, irinotecán, vincristina, vinblastina, ibrutinib, neratinib
- enfermedad autoinmunitaria o trasplante de órganos, como ciclosporina, tacrólimus, everólimus o sirólimus
- epilepsia (convulsiones), como fenobarbital o primidona
- dolores de cabeza, como eletriptán
- coagulación de la sangre (anticoagulantes), como warfarina, apixabán, cilostazol, dabigatrán, rivaroxabán
- hiperplasia prostática benigna como alfuzosina, silodosina

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Muchos medicamentos interaccionan con el ensitrelvir. **Lleve una lista de sus medicamentos** para mostrársela a su médico y farmacéutico.

No empiece a tomar un medicamento nuevo sin informar a su médico o farmacéutico; ellos pueden decirle si es seguro tomar Zokovea con otros medicamentos.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

No tome Zokovea si está embarazada.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos (control de la natalidad) durante el tratamiento con ensitrelvir y en las dos semanas posteriores a la última dosis de ensitrelvir. Debe descartarse el embarazo antes de iniciar el tratamiento.

No debe dar el pecho a su hijo mientras esté tomando Zokovea ni en las 2 semanas posteriores a dejar de tomar Zokovea como medida de precaución. Esto se debe a que no hay información sobre el uso de Zokovea durante la lactancia y se desconoce si el medicamento pasa a la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

No se espera que Zokovea influya en la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula.

Zokovea contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1,23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente «exento de sodio».

3. Cómo tomar Zokovea

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Cuánto debe tomar

Un ciclo de tratamiento dura 5 días. La dosis recomendada es:

- día 1: tomar 3 comprimidos de una vez (dosis total de 375 mg)
- días 2, 3, 4 y 5: tomar 1 comprimido al día (125 mg)

Cómo debe tomarlo

Zokovea debe tomarse lo antes posible y durante las 72 horas posteriores al contacto estrecho con una persona que tenga COVID-19.

Zokovea se puede tomar con o sin alimentos:

- trague los comprimidos enteros con agua.
- no mastique, fraccione ni triture los comprimidos.

Si toma más Zokovea del que debe

Si toma demasiado Zokovea, llame a su médico o farmacéutico de inmediato o acuda directamente al servicio de urgencias del hospital más cercano.

Si olvidó tomar Zokovea

Si olvida una dosis, tómela tan pronto como se acuerde. Sin embargo, si es casi la hora de la siguiente dosis, no tome la dosis olvidada y tómese la próxima dosis habitual a la hora programada. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Zokovea

Incluso si se siente mejor, no deje de tomar este medicamento sin hablar con su médico. Sin embargo, debe dejar de tomar este medicamento si tiene signos de una reacción alérgica, tal y como se indica en la sección 4 del prospecto.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves:

Deje de tomar Zokovea y contacte con un médico o acuda al servicio de urgencias más cercano **de inmediato** si experimenta alguno de los siguientes efectos:

Signos de una reacción alérgica grave (frecuencia no conocida)

- dificultad para tragar o respirar
- hinchazón de la lengua, la boca y la cara
- opresión en la garganta
- voz ronca
- picor

- erupción cutánea

Otros efectos adversos:

Consulte a su médico si observa alguno de los siguientes efectos adversos:

Frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas)

- dolor de cabeza
- diarrea
- sensación de enfermedad (náuseas)
- niveles elevados en sangre de ciertas grasas (lípidos) llamadas triglicéridos

Poco frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas)

- aumento de los niveles de una sustancia producida por el hígado (bilirrubina) en la sangre
- vómitos
- molestias en el estómago (abdominales)
- indigestión (dispepsia)
- erupción cutánea
- eccema
- erupción con picazón (urticaria)
- picor en la piel (prurito)

Raros(pueden afectar a hasta 1 de cada 1000 personas)

- alergia cutánea, como erupción, enrojecimiento y pequeñas protuberancias (erupción cutánea inducida por fármacos)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).* Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Zokovea

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja o el blíster después de «CAD». La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Zokovea

- El principio activo es ensitrelvir. Cada comprimido contiene ácido fumárico de ensitrelvir, equivalente a 125 mg de ensitrelvir.

- Los demás excipientes son manitol (E-421), croscarmelosa sódica (E-468), hidroxipropilcelulosa (E-463), sílice coloidal anhidra (E-551), celulosa microcristalina (E-460) y estearato de magnesio (E-470b).

Aspecto del producto y contenido del envase

Comprimidos redondos, de aproximadamente 9 mm, de color blanco a amarillo claro, grabados con el logotipo del laboratorio farmacéutico y «711» en una cara y «125», en la otra.

Zokovea se presenta envasado en una caja que contiene una tira de blíster de PVC/PCTFE con un total de 7 comprimidos.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Shionogi B.V.
Herengracht 464,
1017 CA,
Ámsterdam,
Países Bajos

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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

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

Deutschland

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

España

Shionogi SLU
Tel: (+34) 911 239 258
e-mail: contacta@shionogi.eu

France

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

Italia

Shionogi Srl
Tel: (+39) 06 94 805 118
e-mail: contacttaci@shionogi.eu

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>