

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zokovea 125 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab ensitrelviirfumaarhapet, mis vastab 125 mg ensitrelviirile.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett

Ligikaudu 9 mm läbimõõduga ümmargused, valged kuni kollakasvalged tabletid, mille ühel küljel on pimestruktuuris ettevõtte logo ja „711“ ning teisel küljel „125“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Zokovea on näidustatud COVID-19 kokkupuutejärgseks profülaktikaks täiskasvanutel ja vähemalt 12 aasta vanustel noorukitel.

Zokovead tuleb kasutada kooskõlas ametlike soovitustega.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud ja vähemalt 12 aasta vanused noorukid

Ensitrelviiri soovitatav annus 12-aastastele ja vanematele patsientidele on 1. päeval 375 mg suu kaudu üks kord ööpäevas ja 2. kuni 5. päeval 125 mg üks kord ööpäevas (kokku 5 päeva).

Manustamist on soovitatav alustada võimalikult kiiresti ja 72 tunni jooksul pärast lähikontakti SARS-CoV-2 infektsiooniga inimesega (vt lõik 5.1).

Vahelejäänud annus

Kui annuse võtmine ununeb, tuleb see võtta niipea kui võimalik ja seejärel jätkata tavapärase annustamisskeemiga. Kui on peaaegu järgmise annuse võtmise aeg, peab patsient selle annuse vahele jätma ja võtma järgmise annuse ettenähtud ajal. Patsient ei tohi võtta kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Erirühmad

Maksakahjustus

Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Raske maksakahjustusega patsientidel ei soovitata Zokovead kasutada (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Eakad

65-aastastel ja vanematel patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Lapsed

Zokovea ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 12 aasta ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.

Ravimit võib võtta koos toiduga või ilma (vt lõik 5.2). Tabletid tuleb veega tervelt alla neelata ning neid ei tohi närida, poolitada ega purustada.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Rasedad (vt lõigud 4.4 ja 4.6).

Allpool toodud ravimite loend sisaldab vaid näiteid ega hõlma kõiki võimalikke ravimpreparaate, mille võtmine koos ensitrelviiriga on vastunäidustatud.

Ravimid, mille kliirens sõltub suuresti CYP3A-st ja mille suurem plasmakontsentratsioon on seotud tõsiste ja/või eluohtlike reaktsioonidega

- Stenokardiaravimid: ranolasiin
- Antiarütmikumid: dronedaroon, kinidiin
- Kasvajavastased ained: venetoklaks (kroonilise lümfoidealukeemia / väikerakulise lümfoidealuse lümfoidealiga patsientidel ravi alustamise ja annuse suurendamise faasis)
- Podagravastased preparaadid: kolhitsiin (neeru- ja/või maksakahjustusega patsientidel)
- Antihistamiinid: terfenadiin
- Antipsühhootikumid: lurasidoon, pimosiid, kvetiapiin
- Tromboosivastased ained: tikagreloor
- Kardiovaskulaarsed ravimid: eplerenoon, ivabradiin
- Kardialse müosiini inhibiitor: mavakamteen (patsientidel, kellel on CYP2C19 aeglase metaboliseerija fenotüüp või CYP2C19 fenotüüp määramata)
- Tungaltera alkaloidide derivaadid: dihidroergotamiin, ergotamiin, metüülgometriin
- Seedetrakti motoorikat mõjutavad ravimid: tsisapriid
- Immunosuppressandid: voklosporiin
- Lipiidide sisaldust muutvad ained: simvastatiin, lovastatiin, lomitapiid
- Mineralokortikoidi retseptori antagonistid: finerenoon
- Neuropsühhiaatrilised ained: kariprasiin
- Opioidide antagonistid: naloksegoal
- PDE5 inhibiitorid: avanafiil, tadalaafiil, kui seda kasutatakse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) raviks, vardenafiil
- Rahustid/uinutid: daridoreksant, suukaudne midasolaam, triasolaam

Ensitrelviiri pika poolväärtusaja ja ajast sõltuva toimetehhanismi tõttu võib ensitrelviiri inhibeeriv toime CYP3A ensüümidele säilida 1...2 nädalat pärast ravi.

Ravimid, mis on CYP3A tugevad indutseerijad ja mille puhul ensitrelviiri plasmakontsentratsiooni oluline vähenemine võib olla seotud viroloogilise ravivastuse võimaliku kao ja potentsiaalse resistentsusega

- Antibiootikumid: rifampitsiin
- Kasvajavastased ained: apalutamiid, ensalutamiid, mitotaan

- Epilepsiaavastased ained: karbamasepiin, fenütoiin
- Tsüstilise fibroosi transmembraanse juhtivuse regulaatori võimendajad: lumakaftoor/ivakaftoor
- Taimsed preparaadid: liht-naistepuna (*Hypericum perforatum*)

Zokoveaga ravi ei tohi alustada kohe pärast CYP3A tugevate indutseerijate kasutamise lõpetamist, kuna nende toime võib püsida ka pärast ravi katkestamist (vt lõik 4.5).

Zokoveaga alustamise ajastuse määramiseks tuleks kaaluda multidistsiplinaarset lähenemist (nt kaasates arste ja kliinilise farmakoloogia spetsialiste), arvestades hiljuti lõpetatud CYP3A indutseerija viibivat toimet ning vajadust alustada Zokoveaga ravi 72 tunni jooksul pärast lähikontakti SARS-CoV-2 nakkusega inimesega (vt lõik 4.2).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Rasestumisvõimelised naised

Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Enne ravi alustamist tuleb rasedus välistada (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Koostoimed teiste ravimitega

Kuna ensitreiviiril võivad olla koostoimed CYP3A indutseerijatega või ravimitega, mis on CYP3A, P-gp või BCRP substraadid, tuleb Zokovea määramisel hoolikalt üle vaadata samaaegselt kasutatavad ravimid (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Ülitundlikkusreaktsioonid

Ensitreiviiri kasutamisel on teatatud anafülaksiast ja anafülaktilisest šokist (vt lõik 4.8). Kliiniliselt olulise anafülaksia nähtude ja sümptomite ilmnemisel tuleb ravi kohe katkestada ning alustada sobivate ravimite ja/või toetava raviga.

Raske maksakahjustus

Raske maksakahjustusega patsientide kohta ei ole farmakokineetilisi ega kliinilisi andmeid saadaval. Seetõttu ei soovitata raske maksakahjustusega patsientidel Zokovead kasutada.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Naatrium

Ensitreiviiri tabletid sisaldavad vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite mõju ensitreiviirile

Ensitreiviir on CYP3A, P-gp ja BCRP substraat.

CYP indutseerimine

CYP3A tugev indutseerija karbamasepiin (100 mg kaks korda ööpäevas [1. kuni 3. päev], 200 mg kaks korda ööpäevas [4. kuni 6. päev], 300 mg kaks korda ööpäevas [7. kuni 18. päev]) vähendas ensitreiviiri AUC-d 46%.

Mõõduka indutseerija toime on eeldatavalt väiksem, kuid kliiniliselt olulist toimet ei saa välistada. Ensitreiviiri manustamine koos ravimitega, mis indutseerivad CYP3A-d, võib vähendada ensitreiviiri plasmakontsentratsiooni ja vähendada selle ravitoimet.

CYP3A tugevate indutseerijate samaaegne kasutamine ensitrelviiriga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3) ja CYP3A mõõdukate indutseerijate samaaegne kasutamine ensitrelviiriga ei ole soovitatav, kuid juhul, kui see on vajalik, peab väljakirjutaja teadma, et see võib viia ensitrelviiri ekspositsiooni vähenemiseni ja võimaliku viroloogilise ravivastuse kadumiseni.

CYP inhibeerimine

CYP3A tugev inhibiitor itrakonasool (200 mg kaks korda ööpäevas 1. päeval ja seejärel 200 mg üks kord ööpäevas) suurendas ensitrelviiri AUC-d 1,31 korda. Seda ei peeta kliiniliselt oluliseks ja ensitrelviiri võib kasutada koos CYP3A inhibiitoritega. Kuna itrakonasool on ka P-gp ja BCRP inhibiitor, võib ensitrelviiri kasutada ka koos nende transporterite inhibiitoritega.

Ensitrelviiri mõju teistele ravimitele

Ensitrelviir on CYP3A4 tugev inhibiitor.

CYP3A4 substraadid

Zokovea on CYP3A tugev inhibiitor, kuna 375/125 mg ensitrelviiri suurendas midasolaami C_{max} -i ja AUC-d vastavalt 2,80 ja 6,77 korda ning see suurendab peamiselt CYP3A vahendusel metaboliseeruvate ravimite plasmakontsentratsioone. Ensitrelviiri manustamine koos ravimitega, mille kliirens sõltub suuresti CYP3A-st ja mille suurem plasmakontsentratsioon on seotud tõsiste ja/või eluohtlike kõrvaltoimetega, on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Koosmanustamist teiste CYP3A substraatidega, mis võivad põhjustada potentsiaalselt olulisi koostoimeid (vt tabel 1), tuleb kaaluda ainult juhul, kui kasu ületab riski.

P-glükoproteiini substraadid

Ensitrelviir (500 mg ühekordne annus) suurendas P-gp substraadi digoksiini C_{max} -i ja AUC_{0-inf} -i vastavalt 2,17 ja 1,31 korda, seega on ensitrelviir P-gp inhibiitor. Samaaegse ravi korral madala terapeutilise indeksiga tundlike P-gp substraatidega (nt digoksiin, dabigatraan) tuleb olla ettevaatlik. Hoolikalt tuleb jälgida ravimi ohutust ja efektiivsust ning annust võib vastavalt kohandada.

BCRP substraadid

Ensitrelviir (500 mg ühekordne annus) suurendas BCRP substraadi rosuvastatiini C_{max} -i ja AUC_{0-inf} -i vastavalt 1,97 ja 1,65 korda, seega on ensitrelviir BCRP inhibiitor. Samaaegse ravi korral madala terapeutilise indeksiga tundlike BCRP substraatidega tuleb olla ettevaatlik.

OAT3 substraadid

In vitro uuringute põhjal võib ensitrelviir kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides inhibeerida OAT3. *In vivo* uuringuid ei ole läbi viidud. Madala terapeutilise indeksiga OAT3 substraatidega (nt metotreksaat) samaaegselt manustades tuleb olla ettevaatlik.

Suukaudsed rasestumisvastased preparaadid

Uuriti ensitrelviiri raviannuse toimet kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide (etünnüülöstradiool ja drospirenoon) farmakokineetikale. Ensitrelviir ei mõjutanud etünnüülöstradiooli farmakokineetikat ja suurendas drospirenooni AUC-d 1,81 korda. Seda ei peeta kliiniliselt oluliseks.

Kortikosteroidid

Uuriti ensitrelviiri (750 mg 1. päeval ja 250 mg 2. kuni 5. päeval) toimet deksametasooni ja prednisolooni (mõlemad CYP3A4 substraadid) farmakokineetikale. Ensitrelviiriga koosmanustamisel suurenes deksametasooni kontsentratsioon ja pärast ensitrelviiri viimast annust see toime aja jooksul vähenes. Deksametasooni C_{max} ja AUC_{0-inf} olid 5. päeval vastavalt 1,47 korda ja 3,47 korda suurem, 9. päeval 1,24 korda ja 2,38 korda suurem ning 14. päeval (10 päeva pärast ensitrelviiri viimast annust) 1,17 korda ja 1,58 korda suurem kui pärast ainult deksametasooni ühekordset annust. Samaaegse ravi korral deksametasooniga on soovitatav olla ettevaatlik. Ensitrelviiri manustamisel ei olnud kliiniliselt olulist toimet prednisolooni farmakokineetikale.

CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 või CYP2C19 substraadid

In vitro uuringud ensitrelviiriga näitasid inhibeerivat toimet CYP2C8-le ja indutseerivat toimet CYP2B6-le, CYP2C8-le, CYP2C9-le ja CYP2C19-le. *In vivo* uuringuid ei ole läbi viidud. Ensitreliir võib vähendada CYP2B6 (nt bupropioon), CYP2C9 (nt S-varfariin) ja CYP2C19 (nt omeprasool) substraatide ekspositsiooni. Lisaks võib ensitreliir suurendada või vähendada CYP2C8 substraatide (nt repagliniid) ekspositsiooni.

Ravimite loend tabelis 1 on vaid suuniseks ega hõlma kõiki võimalikke ravimpreparaate, mis on vastunäidustatud või millega ensitreliiril võib koostoimeid olla.

Tabel 1. Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ravimirühm	Ravimirühma kuuluv ravim (AUC muutus, C_{max}-i muutus)	Kliinilised märkused
Alfa ₁ -adrenoretseptorite antagonist	↑ Alfusosiin	Samaaegne kasutamine ensitrelviiriga ei ole soovitatav, kuna alfusosiini sisaldus veres võib suurenedada.
Alfa-adrenergiliste retseptorite antagonist	↑ Silodosiin	Samaaegne kasutamine ensitrelviiriga ei ole soovitatav, kuna silodosiini sisaldus veres võib suurenedada.
Analgeetikumid (narkootilised)	↑ Buprenorfiin ↑ Fentanüül ↑ Metadoon ↑ Oksükodoon	Ensitrelviir inhibeerib CYP3A-d ja selle tulemusel nende narkootiliste valuvaigistite plasmakontsentratsioon eeldatavasti suureneb. Kui samaaegne kasutamine koos ensitrelviiriga on vajalik, tuleb kaaluda narkootiliste valuvaigistite annuse vähendamist ning jälgida hoolikalt ravitoime ja kõrvaltoimete (sh hingamisdepressiooni) suhtes. Lisateavet vt konkreetse ravimi omaduste kokkuvõttest.
Stenokardiaravimid	↑ Ranolasiin	Samaaegne manustamine suurendab tõenäoliselt ranolasiini plasmakontsentratsiooni ja on seetõttu vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Antiarütmikumid	↑ Dronedaron ↑ Kinidiin	Samaaegne manustamine põhjustab tõenäoliselt dronedaroni ja kinidiini plasmakontsentratsiooni suurenemist ning on seetõttu vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
	↑ Disopüramiid	Ensitrelviir võib suurendada disopüramiidi plasmakontsentratsiooni, mis võib suurendada kõrvaltoimete, näiteks südamerütmihäirete riski. Vajalik on ettevaatus ja võimaluse korral on soovitatav jälgida disopüramiidi terapeutilist kontsentratsiooni.
Antibiootikumid	↑ Erütromütsiin	Ensitrelviir inhibeerib CYP3A-d ja selle tulemusel erütromütsiini plasmakontsentratsioon eeldatavasti suureneb. Kui erütromütsiini manustatakse koos ensitrelviiriga, on soovitatav hoolikalt jälgida ravitoime ja kõrvaltoimete suhtes.

Tabel 1. Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ravimirühm	Ravimirühma kuuluv ravim (AUC muutus, C_{max}-i muutus)	Kliinilised märkused
Kasvajavastased ravimid	↑ Apalutamiid	Samaaegne manustamine on vastunäidustatud ensitrelviiri viroloogilise ravivastuse võimaliku kadumise tõttu, kuna apalutamiid on CYP3A4 mõõdukas kuni tugev indutseerija (vt lõik 4.3). Lisaks võib ensitrelviir suurendada apalutamiidi plasmakontsentratsiooni, mis võib põhjustada tõsiste kõrvaltoimete, sh krambihooegade tekke riski.
	↑ Neratiniib	Ensitrelviir võib suurendada neratiniibi plasmakontsentratsiooni. Seetõttu ei soovitata neratiniibi ensitrelviiriga samaaegselt manustada. Lisateavet vt neratiniibi ravimi omaduste kokkuvõttest.
	Ensalutamiid	Ensalutamiid on CYP3A4 tugev indutseerija ja samaaegne manustamine on vastunäidustatud viroloogilise ravivastuse võimaliku kadumise tõttu (vt lõik 4.3).
Kasvajavastased ravimid	↑ Aksitiniib ↑ Bortesomiib ↑ Bosutiniib ↑ Kabasitakseel ↑ Krisotiniib ↑ Dasatiniib ↑ Dotsetakseel ↑ Erlotiniib ↑ Gefitiniib ↑ Imatiniib ↑ Irinotekaan ↑ Lapatiniib ↑ Nilotiniib ↑ Panobinostaat ↑ Ponatiniib ↑ Ruksolitiiniib ↑ Sunitiniib ↑ Temsiroliimus	Ensitrelviir võib suurendada nende ravimite plasmakontsentratsioone, mis võib suurendada kõrvaltoimete esinemissagedust. Lisateavet vt konkreetse ravimi omaduste kokkuvõttest.
	Mitotaan	Samaaegne manustamine on vastunäidustatud viroloogilise ravivastuse võimaliku kadumise tõttu (vt lõik 4.3).

Tabel 1. Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ravimirühm	Ravimirühma kuuluv ravim (AUC muutus, C_{max}-i muutus)	Kliinilised märkused
	↑ Ibrutiniib	Ensitreiviiri CYP3A-d inhibeeriva toime tõttu võib ibrutiniibi plasmakontsentratsioon suurened, mille tulemusel suureneb toksilisuse, sh tuumori lüüsi sündroomi risk. Ibrutiniibi ja ensitreiviiri samaaegset manustamist tuleb vältida. Kui kasu peetakse riskist suuremaks ja ensitreiviiri peab kasutama, tuleb ibrutiniibi annust vähendada 140 mg-ni ja patsienti toksilisuse suhtes hoolikalt jälgida.
	↑ Venetoklaks	Ensitreiviiri CYP3A-d inhibeeriva toime tõttu võib plasmakontsentratsioon suurened, mille tulemusel suureneb tuumori lüüsi sündroomi risk ravi alustamise ja annuse suurendamise faasis, ning on seetõttu vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Patsientidel, kes on annuse suurendamise faasi läbinud ja saavad venetoklaksi stabiilses ööpäevases annuses, tuleb koos CYP3A tugevate inhibiitoritega kasutades venetoklaksi annust vähendada 100 mg-ni või väiksemani (või kui seda on juba muudel põhjustel muudetud, siis vähemalt 75% võrra).
	↑ Ivosideniib	Ensitreiviir võib suurendada ivosideniibi plasmakontsentratsiooni, mis võib suurendada toksilisuse, sh tõsiste kõrvaltoimete, nt QT-intervalli pikenemise tekke riski. Ivosideniib on samuti CYP3A indutseerija ja see võib põhjustada ensitreiviiri kontsentratsiooni vähenemist ja viroloogilise ravivastuse võimalikku kadumist. Samaaegset manustamist tuleb vältida (lisateavet vt ivosideniibi ravimi omaduste kokkuvõttest).
	↑ Vinkristiin ↑ Vinblastiin	Samaaegsel manustamisel ensitreiviiriga võib plasmakontsentratsioon suurened, mis võib suurendada kõrvaltoimete esinemissagedust.

Tabel 1. Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ravimirühm	Ravimirühma kuuluv ravim (AUC muutus, C_{max}-i muutus)	Kliinilised märkused
Antikoagulandid	↑ Apiksabaan	P-gp ja tugeva CYP3A4 toimega inhibiitorid suurendavad apiksabaani sisaldust veres ja suurendavad veritsusriski. Apiksabaani soovitatavad annused koosmanustamisel ensitrelviiriga sõltuvad apiksabaani annusest. Kui apiksabaani annus on 5 mg või 10 mg kaks korda ööpäevas, tuleb apiksabaani annust 50% vähendada. Patsientidel, kes juba võtavad apiksabaani 2,5 mg kaks korda ööpäevas, tuleb ensitrelviiriga koosmanustamist vältida.
	↑ Tsilostasool	Ensitrelviiri CYP3A-d inhibeeriva toime tõttu võib tsilostasooli plasmakontsentratsioon suureneeda. Soovitatav on kohandada tsilostasooli annust. Lisateavet vt tsilostasooli ravimi omaduste kokkuvõttest.
	↑ Varfariin	Kui varfariini manustatakse koos ensitrelviiriga, on soovitatav jälgida hüübimisnäitajaid.
	↑ Dabigatraan	Ensitrelviiri samaaegsel manustamisel dabigatraani kontsentratsioon eeldatavasti suureneb (P-gp inhibeerimise tõttu), mille tõttu suureneb veritsusrisk. Dabigatraani annust tuleb vähendada või samaaegset kasutamist vältida.
	↑ Rivaroksabaan	CYP3A ja P-gp inhibitsioon suurendab rivaroksabaani plasmakontsentratsiooni ja tugevdab farmakodünaamilisi toimeid, mis võib suurendada veritsusriski. Seetõttu ei soovitata kasutada patsientidel, kes saavad rivaroksabaani, ensitrelviiri.
Antikonvulsandid	Karbamasepiin	Karbamasepiin vähendab ensitrelviiri AUC-d ja C _{max} -i vastavalt kuni 46% ja 38%. Karbamasepiin on CYP3A4 tugev indutseerija ja samaaegne manustamine on vastunäidustatud viroloogilise ravivastuse võimaliku kadumise tõttu (vt lõik 4.3).
	Fenütoiin	Fenütoiin on CYP3A4 tugev indutseerija ja samaaegne manustamine on vastunäidustatud viroloogilise ravivastuse võimaliku kadumise tõttu (vt lõik 4.3).

Tabel 1. Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ravimirühm	Ravimirühma kuuluv ravim (AUC muutus, C_{max}-i muutus)	Kliinilised märkused
	Fenobarbitaal Primidoon	Fenobarbitaal ja primidoon on CYP3A4 mõõdukad indutseerijad ning see võib põhjustada ensitrelviiri ekspositsiooni vähenemist ja viroloogilise ravivastuse võimalikku kadumist.
Seenevastased ained	↑ Itrakonasool	Itrakonasool on CYP3A4 tugev inhibiitor ja suurendab ensitrelviiri AUC-d ja C _{max} -i vastavalt 31% ja 24%, mida ei peeta kliiniliselt oluliseks. Ensitrelviir inhibeerib CYP3A-d ja selle tulemusel itrakonasooli plasmakontsentratsioon eeldatavasti suureneb. Kui itrakonasooli manustatakse koos ensitrelviiriga, on soovitatav hoolikalt jälgida ravitoimete ja kõrvaltoimete suhtes.
Podagravastased preparaadid	↑ Kolhitsiin	Ensitrelviiri CYP3A4-d inhibeeriva toime tõttu suureneb eeldatavalt samaaegselt manustatava kolhitsiini kontsentratsioon. Neeru- ja/või maksakahjustusega patsientidele on samaaegne manustamine vastunäidustatud võimalike tõsiste ja/või eluohtlike reaktsioonide tõttu (vt lõik 4.3). Normaalse neerufunktsiooniga patsientide kohta vt kolhitsiini ravimi omaduste kokkuvõtet.
Antihistamiin	↑ Terfenadiin	Terfenadiini plasmakontsentratsiooni suurenemine, mis suurendab selle aine põhjustatavate tõsiste arütmiate riski. Seetõttu on samaaegne kasutamine ensitrelviiriga vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Mükobakterivastased ained	Rifampitsiin	Rifampitsiin on CYP3A4 tugev indutseerija ja samaaegne manustamine on vastunäidustatud viroloogilise ravivastuse võimaliku kadumise tõttu (vt lõik 4.3).
	↑ Rifabutiin	Kuna ensitrelviir inhibeerib CYP3A-d, siis rifabutiini ekspositsioon eeldatavasti suureneb.
Antipsühhootikumid	↑ Lurasidoon ↑ Pimosiid ↑ Kvetiapiin	Samaaegne manustamine põhjustab tõenäoliselt lurasidooni, pimosiidi ja kvetiapiini plasmakontsentratsiooni suurenemist ning on seetõttu vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Tabel 1. Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ravimirühm	Ravimirühma kuuluv ravim (AUC muutus, C_{max}-i muutus)	Kliinilised märkused
Antipsühhootikumid	↑ Aripiprasool	Soovitav on kohandada aripiprasooli annust, kuna ensitrelviir suurendab CYP3A inhibeerimise tõttu eeldatavalt aripiprasooli plasmakontsentratsiooni. Lisateavet vt aripiprasooli ravimi omaduste kokkuvõttest.
	↑ Haloperidool	Ensitrelviir inhibeerib CYP3A-d ja selle tulemusel haloperidooli plasmakontsentratsioon eeldavasti suureneb.
Tromboosivastased ained	↑ Tikagrelor	Samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Beeta-adrenoretseptori agonistid (pikatoimelised)	↑ Salmeterool	Ensitrelviir inhibeerib CYP3A-d ja selle tulemusel salmeterooli plasmakontsentratsioon eeldavasti suureneb märkimisväärselt, mistõttu suureneb salmeterooliga seotud kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete, sh QT-intervalli pikenemise, südamepekslemise ja siinustahhükardia risk. Seetõttu tuleb ensitrelviiriga samaaegset kasutamist vältida.
Kaltsiumikanali blokaatorid	↑ Amlodipiin ↑ Felodipiin ↑ Nifedipiin ↑ Verapamiil	Ensitrelviir inhibeerib CYP3A-d ja selle tulemusel kaltsiumikanali blokaatorite plasmakontsentratsioon eeldavasti suureneb. Samaaegse manustamise korral tuleb patsiente hoolikalt jälgida ravitoime ja kõrvaltoimete suhtes. Lisateavet vt konkreetse kaltsiumikanali blokaatori ravimi omaduste kokkuvõttest.
Südameglükosiidid	↑ Digoksiin (31%, 117%)	See koostoime on tingitud ensitrelviiri toimest P-gp vahendatud digoksiini väljavoolule. Võimaluse korral tuleb jälgida digoksiini sisaldust ning digoksiini ohutust ja efektiivsust.
Kardiovaskulaarsed ravimid	↑ Eplerenoon ↑ Ivabradiin	Samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
	↑ Guanfatsiin	Ensitrelviir inhibeerib CYP3A-d ja selle tulemusel guanfatsiini plasmakontsentratsioon eeldavasti suureneb. Soovitav on annust kohandada, vt guanfatsiini ravimi omaduste kokkuvõtet.

Tabel 1. Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ravimirühm	Ravimirühma kuuluv ravim (AUC muutus, C_{max}-i muutus)	Kliinilised märkused
	↑ Mavakamteen	CYP2C19 aeglase metaboliseerija fenotüübiga või määramata CYP2C19 fenotüübiga patsientidel on samaaegne manustamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
	↑ Riotsiguaat	Ensitrelviiri CYP3A-d ja P-gp-d inhibeeriva toime tõttu võib plasmakontsentratsioon suurened. Riotsiguaati ei soovitata manustada samaaegselt ensitrelviiriga.
Kortikosteroidid	↑ Budesoniid ↑ Tsiklesoniid ↑ Deksametasoon (247%, 47%) ↑ Metüülprednisoloon	Ensitrelviir inhibeerib CYP3A-d ja suurendab deksametasooni plasmakontsentratsiooni. Samuti suurendab see eeldatavasti budesoniidi, tsiklesoniidi ja metüülprednisolooni plasmakontsentratsiooni. Samaaegsel kasutamisel on soovitatav olla ettevaatlik, vt konkreetsete ravimite omaduste kokkuvõtteid.
Tsüstilise fibroosi transmembraanse juhtivuse regulaatori võimendajad	Lumakaftoor/ivakaftoor	Lumakaftoor/ivakaftoor on CYP3A4 tugev indutseerija ja samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Haigust modifitseeriv antireumaatiline ravim	↑ Metotreksaat	Ensitrelviir võib inhibeerida OAT3 ja selle tulemusel metotreksaadi plasmakontsentratsioon eeldatavasti suureneb. Samaaegse ravi korral tuleb olla ettevaatlik.
Dopamiini agonistid	↑ Bromokriptiin	Ensitrelviir inhibeerib CYP3A-d ja selle tulemusel bromokriptiini plasmakontsentratsioon eeldatavasti suureneb.
Tungaltera derivaadid	↑ Dihüdroergotamiin ↑ Ergotamiin ↑ Metüülgometriin	Samaaegne manustamine on vastunäidustatud võimaliku ägeda ergotismi tõttu, mida iseloomustab vasospasm ja isheemia jäsmeis ning teistes kudedes, sh kesknärvisüsteemis (vt lõik 4.3).
Seedetrakti ravimid	↑ Aprepitant ↑ Loperamiid	Ensitrelviir inhibeerib CYP3A-d ja selle tulemusel aprepitandi ja loperamiidi plasmakontsentratsioon eeldatavasti suureneb.
Seedetrakti motoorikat mõjutav ravim	↑ Tsisapriid	Ensitrelviir võib suurendada tsisapriidi plasmakontsentratsiooni, suurendades seeläbi selle aine põhjustatavate tõsiste arütmiate riski ning seetõttu on samaaegne kasutamine ensitrelviiriga vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Tabel 1. Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ravimirühm	Ravimirühma kuuluv ravim (AUC muutus, C_{max}-i muutus)	Kliinilised märkused
Taimsed preparaadid (depressiooni raviks)	Naistepuna	Liht-naistepuna (<i>Hypericum perforatum</i>) sisaldavad taimsed preparaadid võivad ensitrelviiri plasmakontsentratsiooni ja kliinilist toimet vähendada, seetõttu on samaaegne kasutamine ensitrelviiriga vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
HIV CCR5 antagonist	↑ Maravirok	Ensitrelviir inhibeerib CYP3A-d ja selle tulemusel maraviroki sisaldus plasmas eeldatavalt suureneb. Lisateavet vt maraviroki ravimi omaduste kokkuvõttest.
HIV mittenukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid	Efavirens Etraviriin	Efavirens ja etraviriin on CYP3A4 mõõdukad indutseerijad ning see võib põhjustada ensitrelviiri ekspositsiooni vähenemist ja viroloogilise ravivastuse võimalikku kadumist.
HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid (statiinid)	↑ Lovastatiin ↑ Simvastatiin	Samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
	↑ Atorvastatiin	Ensitrelviir inhibeerib CYP3A-d ja selle tulemusel atorvastatiini plasmakontsentratsioon eeldatavasti suureneb (vt atorvastatiini ravimi omaduste kokkuvõtet).
	↑ Rosuvastatiin (65%, 97%)	Ensitrelviir inhibeerib BCRP-d ja selle tulemusel rosuvastatiini plasmakontsentratsioon suureneb (vt rosuvastatiini ravimi omaduste kokkuvõtet).
Hüperparatüreoosi ravimid	↑ Tsinakaltseet	Ensitrelviir inhibeerib CYP3A-d ja selle tulemusel tsinakaltseedi plasmakontsentratsioon eeldatavasti suureneb. Vajalik võib olla annuse kohandamine.
Immunosupressandid	↑ Voklosporiin	Võimaliku ägeda ja/või kroonilise nefrotoksilisuse tõttu on samaaegne manustamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Tabel 1. Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ravimirühm	Ravimirühma kuuluv ravim (AUC muutus, C_{max}-i muutus)	Kliinilised märkused
	Kaltsineuriini inhibiitorid: ↑ Tsüklosporiin ↑ Takroliimus	Ensitreiviir inhibeerib CYP3A-d ja selle tulemusel tsüklosporiini ja takroliimuse plasmakontsentratsioon eeldatavasti suureneb. Koosmanustamist võib kaaluda ainult kombinatsioonis immunosupressandi kontsentratsiooni hoolika ja regulaarse jälgimisega, immunosupressandi annust tuleb vastavalt uusimatele juhistelet vähendada ning immunosupressandi liiga suurt kontsentratsiooni ja sellega seotud tõsiste kõrvaltoimete sagenemist/tugevnemist tuleb vältida. On oluline, et hoolikas ja regulaarne jälgimine toimuks mitte ainult ensitreiviiriga koosmanustamise ajal, vaid ka pärast ravi ensitreiviiriga.
	↑ Everoliimus ↑ Siroliimus	Ensitreiviir inhibeerib CYP3A-d ja selle tulemusel everoliimuse ja siroliimuse plasmakontsentratsioon eeldatavasti suureneb. Koosmanustamist võib kaaluda ainult kombinatsioonis immunosupressandi kontsentratsiooni hoolika ja regulaarse jälgimisega, immunosupressandi annust tuleb vastavalt uusimatele juhistelet vähendada ning immunosupressandi liiga suurt kontsentratsiooni ja sellega seotud tõsiste kõrvaltoimete sagenemist/tugevnemist tuleb vältida. On oluline, et hoolikas ja regulaarne jälgimine toimuks mitte ainult ensitreiviiriga koosmanustamise ajal, vaid ka pärast ravi ensitreiviiriga.
Janus-kinaasi (JAK) inhibiitorid	↑ Tofatsitiniib	Ensitreiviir inhibeerib CYP3A-d ja selle tulemusena tofatsitiniibi plasmakontsentratsioon eeldatavasti suureneb. Tofatsitiniibi annust soovitatakse kohandada. Lisateavet vt tofatsitiniibi ravimi omaduste kokkuvõttest.

Tabel 1. Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ravimirühm	Ravimirühma kuuluv ravim (AUC muutus, C_{max}-i muutus)	Kliinilised märkused
Mikrosomaalse triglütseriidide ülekandevalgu (MTTP) inhibiitorid	↑ Lomitapiid	Ensitrelviir inhibeerib CYP3A-d ja selle tulemusena lomitapiidi plasmakontsentratsioon eeldatavasti suureneb. Võimaliku hepatotoksilisuse tõttu on samaaegne manustamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Migreeniravimid	↑ Eletriptaan	Ensitrelviir inhibeerib CYP3A-d ja selle tulemusel eletriptaani plasmakontsentratsioon eeldatavasti suureneb. Ensitreiviiri ei tohi kasutada koos eletriptaaniga.
Mineralokortikoidi retseptori antagonistid	↑ Finerenoon	Võimalike tõsiste kõrvaltoimete, sh hüperkaleemia, hüpotensiooni ja hüponatreemia tõttu on samaaegne manustamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Neuropsühhiaatrilised ained	↑ Kariprasiin	Samaaegne manustamine on vastunäidustatud kariprasiini ja selle aktiivsete metaboliitide plasmakontsentratsiooni suurenemise tõttu (vt lõik 4.3).
Opioidide antagonistid	↑ Naloksegool	Samaaegne manustamine on vastunäidustatud opioidide võõrutussümptomite tekke võimaluse tõttu (vt lõik 4.3).
PDE5 inhibiitorid pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks	↑ Tadalafiil	Ensitrelviir inhibeerib CYP3A-d ja selle tulemusena tadalafiili plasmakontsentratsioon eeldatavalt suureneb. Samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
PDE5 inhibiitorid erektsioonihäirete korral	↑ Avanafiil ↑ Sildenafil ↑ Tadalafiil ↑ Vardenafiil	Ensitrelviir inhibeerib CYP3A-d ja selle tulemusel avanafiili, sildenafili, tadalafiili ja vardenafiili plasmakontsentratsioon eeldatavasti suureneb. Samaaegne manustamine avanafiili ja vardenafiiliga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Rahustid	↑ Triasolaam	Samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Rahustid/uinutid	↑ Daridoreksant	Samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
	↑ Zopikloon	Ensitrelviir inhibeerib CYP3A-d ja selle tulemusel zopiklooni plasmakontsentratsioon eeldatavasti suureneb. Vajalik võib olla annuse kohandamine.

Tabel 1. Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ravimirühm	Ravimirühma kuuluv ravim (AUC muutus, C_{max}-i muutus)	Kliinilised märkused
	↑ Suukaudne midasolaam (577%, 180%)	Ensitrelviir inhibeerib CYP3A-d ja selle tulemusel midasolaami plasmakontsentratsioon suureneb. Samaaegne manustamine suukaudse midasolaamiga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Samaaegse manustamise korral parenteraalse midasolaamiga tuleb olla ettevaatlik.
Selektiivsed vasopressiini V2-retseptorite antagonistid	↑ Tolvaptaan	Ensitrelviir inhibeerib CYP3A-d ja selle tulemusel tolvaptaani plasmakontsentratsioon eeldatavasti suureneb. Patsientidel on soovitatav tolvaptaani annust vähendada. Lisateavet vt tolvaptaani ravimi omaduste kokkuvõttest.
Uroloogilised ravimid	↑ Oksübutüniin	Ensitrelviir inhibeerib CYP3A-d ja selle tulemusena oksübutüniini plasmakontsentratsioon eeldatavalt suureneb.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised / kontratseptsioon meestel ja naistel

Rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal ensitrelviiriga ja 2 nädalat pärast ensitrelviiri viimast annust kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõigud 5.2 ja 5.3). Enne ravi alustamist tuleb rasedus välistada.

Rasedus

Ensitrelviiri kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgal. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Ensitrelviir on vastunäidustatud raseduse ajal (vt lõik 4.3).

Imetamine

Ei ole teada, kas ensitrelviir eritub rinnapiima. Mittekliiniline uuring rottidel näitas, et ensitrelviir eritub piima (vt lõik 5.3). Riski rinnaga toidetavale lapsele ei saa välistada. Seetõttu ei soovitata ravi ajal ensitrelviiriga ja 2 nädalat pärast viimase annuse manustamist rinnaga toita (vt lõik 5.2).

Fertiilsus

Ensitrelviiri mõju inimese fertiilsusele ei ole uuritud. Loomkatsete andmete põhjal ei ole tõendeid selle kohta, et ensitrelviir mõjutaks meeste või naiste viljakust (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Zokovea ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamad kõrvaltoimed on hüpertriglütserideemia (5,4%), peavalu (2,7%), kõhulahtisus (1,9%) ja iiveldus (1,1%).

Kõige tõsisemad kõrvaltoimed on anafülaksia ja anafülaktiline šokk (esinemissagedus teadmata).

Kõrvaltoimete loend tabelina

Ravimi ohutusprofiil põhineb kliinilistes uuringutes teatatud kõrvaltoimetel ja spontaansetel teatistel.

Allpool tabelis 2 on kõrvaltoimed loetletud organsüsteemi klasside ja esinemissageduste kaupa. Sagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 2. Kõrvaltoimed

	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata*
Immuunsüsteemi häired					Anafülaksia, anafülaktiline šokk
Ainevahetus- ja toitumishäired		Hüpertriglütserideemia	Düslipideemia		
Maksa ja sapiteede häired			Hüperbilirubiineemia		
Närvisüsteemi häired		Peavalu			
Seedetrakti häired		Kõhulahtisus, iiveldus	Oksendamine, ebamugavustunne kõhus, düspepsia		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			Lööve, ekseem, urtikaaria, sügelus	Ravimilööve	

* Turuletulekujärgsed andmed

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Zokoveal ei ole spetsiifilist antidooti. Üleannustamise korral tuleb patsiendi nähtude ja sümptomite põhjal rakendada üldisi toetavaid meetmeid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks, proteaasi inhibiitorid, ATC-kood: J05AE16.

Toimemehhanism

Ensitreiviir inhibeerib selektiivselt SARS-CoV-2 3C-sarnast (3CL) proteaasi, mis on oluline ensüüm SARS-CoV-2 geeni kodeeritud polüproteiini töötlemisel, inhibeerides seeläbi SARS-CoV-2 replikatsiooni. Ensitreiviiri SARS-CoV-2 3CL-proteaasi aktiivsust 50% inhibeeriv kontsentratsioon (IC_{50}) oli 0,0132 $\mu\text{mol/l}$.

Viirusevastane toime

Ensitreiviiri viirusevastane toime SARS-CoV-2 kliiniliste isolaatide, sealhulgas alfa- (B.1.1.7), beeta- (B.1.351), gamma- (P.1), delta (B.1.617.2), teeta- (P.3), lambda (C.37), müü- (B.1.621) ja omikrontüvede (B.1.1.529) suhtes tehti kindlaks rakkude VeroE6/TMPRSS2 abil. Ensitreiviiri 50% efektiivne kontsentratsioon (EC_{50}) SARS-CoV-2 suhtes oli vahemikus 0,20...0,99 $\mu\text{mol/l}$.

Aminohapete asendused D48G, M49L, P52S, S144A ja M49L/S144A SARS-CoV-2 nsp5 piirkonnas tuvastati pärast viiruse passaaži ensitreiviri juuresolekul *in vitro*. Nende mutatsioonide suhtelised aktiivsuse muutused ensitreiviri suhtes olid vastavalt 4,3; 17; 3,7; 9,2 ja 100. Ensitreiviri suhtelised aktiivsuse muutused rekombinantse SARS-CoV-2 suhtes, mis kandsid mutatsioone D48G, M49L, P52S, S144A ja M49L/S144A, olid vastavalt 4,3; 17; 3,7; 9,2 ja 100.

Uuringus 2206T1331, kus oli 1030 osalejat, olid annustamisjärgsed nsp5 järjestuse andmed mITT-populatsiooni ensitreiviiri rühmas olemas kokku 51 osaleja kohta 243 osalejast, kellel oli annustamisjärgse PCR-analüüsi tulemus (kesklaboris) positiivne. Ensitreiviriga ravi käigus tekkinud aminohapete asendused nsp5-piirkonnas tuvastati 51 osalejast 19-l: 10 osalejal M49L, 4 osalejal T25A, 3 osalejal M49I ja 3 osalejal P52S (sh 1 osaleja, kellel oli M49L ja T25A).

Ensitreiviiri kokkuvoltimise väärtused T25A, M49I, M49L ja P52S kandva rekombinantse SARS-CoV-2 suhtes olid vastavalt 14,4, 5,3, 17 ja 3,7.

TEAAS (ensitreiviriga ravi käigus tekkinud aminohapete asendus) definitsioon: aminohappe asendus kinnitati neil juhtudel, kus vähemalt kolmel osalejal esines ravi käigus tekkinud aminohappe asendus mutatsioonisagedusega $\geq 15\%$ ning kus ravi käigus tekkinud aminohappe asenduste osakaal (mutatsioonisagedusega $\geq 15\%$) oli vähemalt 2,5-kordne (võrreldes platseeboga) vähemalt ühes ensitreiviri ravirühmas ITT-populatsioonis.

Farmakodünaamilised toimed

Ensitreiviiri 20...2000 mg ühekordse annuse manustamise järel kogutud andmetel põhineva kontsentratsioon-QTc-analüüsi tulemusel ei täheldatud ensitreiviiri plasmakontsentratsiooni vahemikus QTc-intervalli pikenemist.

Kliiniline efektiivsus

Uuring 2206T1331

See oli III faasi mitmekeskuseline topeltpime randomiseeritud, platseebokontrolliga uuring ensitreiviiri efektiivsuse ja ohutuse hindamiseks sümptomaatilise SARS-CoV-2 infektsiooni ennetamisel 72 tunni jooksul pärast kodust kokkupuudet sümptomaatilise COVID-19-ga inimesega. Uuring viidi läbi järgmistes riikides: Argentina, Jaapan, Lõuna-Aafrika, Ameerika Ühendriigid ja Vietnam. Sobivad osalejad (12-aastased ja vanemad) määrati juhuslikkuse alusel kas ensitreiviiri rühma või platseeborühma (1 : 1).

- Ensitreiviiri rühm:
1. päeval manustati küllastusannus 375 mg. Seejärel manustati 2. kuni 5. päeval säilitusannus 125 mg.
- Platseeborühm:
5 päeva jooksul manustati üks kord ööpäevas sobivat platseebot.

Kokku randomiseeriti 2387 osalejat ja 2041 osalejat kaasati mITT-populatsiooni. mITT-populatsiooni oli määratletud kui kõik randomiseeritud ja annuse saanud osalejad, kellel oli sõelumisel kinnitatud negatiivne SARS-CoV-2 RT-PCR-analüüsi tulemus (kesklaboris).

Meeste osakaal ensitreiviiri rühmas oli 43,3% ja platseeborühmas 38,0% ning naiste osakaal ensitreiviiri rühmas oli 56,7% ja platseeborühmas 62,0%. 12...< 18-aastaste osakaal ensitreiviiri rühmas oli 6,2% ja platseeborühmas 5,3%; 18...64-aastaste osakaal ensitreiviiri rühmas oli 84,2% ja platseeborühmas 85,8% ning 65-aastaste ja vanemate osakaal ensitreiviiri rühmas oli 9,6% ja platseeborühmas 8,9%.

Sümptomaatiline COVID-19 oli määratletud kui kesklabori kinnitatud positiivne RT-PCR-analüüs ja 14-st määratletud COVID-19 sümptomist vähemalt 48 tunni jooksul ≥ 1 sümptomi olemasolu (või halvenemine [sümptomite skoori suurenemine algsega võrreldes] olemasolevate COVID-19 laadsete sümptomite korral).

Esmane tulemusnäitaja, sümptomaatilise COVID-19-ga osalejate osakaal kuni 10. päevani (95% CI) mITT-populatsioonis oli 2,9% (30/1030; 95% CI: 1,97%, 4,13%) ensitreiviiri rühmas ja 9,0% (91/1011; 95% CI: 7,31%, 10,94%) platseeborühmas. Sümptomaatilise COVID-19 riskisuhe ensitreiviiri rühma randomiseeritud osalejatel võrreldes platseeborühma randomiseeritud osalejatega oli 0,33 (0,22; 0,49) ($p < 0,0001$).

Kohandamata kirjeldavas alarühmade analüüsis geograafilise regiooni alusel esines sümptomaatiline COVID-19 kuni 10. päevani 11 osalejal 266-st (4,1%; 95% CI: 2,08%, 7,28%) ensitreiviiri rühmas ja 62 osalejal 270-st (23,0%; 95% CI: 18,08%, 28,45%) platseebo rühmas Jaapanis, mis vastas riskisuhte 0,18 (95% CI: 0,10, 0,33). Põhja-Ameerikas esines sümptomaatiline COVID-19 kuni 10. päevani 15 osalejal 692-st (2,2%; 95% CI: 1,22%, 3,55%) ensitreiviiri rühmas ja 25 osalejal 683-st (3,7%; 95% CI: 2,38%, 5,36%) platseebo rühmas, mis vastas riskisuhte 0,60 (95% CI: 0,32, 1,12). Ülejäänud maailma alarühmas (Argentiina, Lõuna-Aafrika ja Vietnam), esines sümptomaatiline COVID-19 kuni 10. päevani 4 osalejal 72-st (5,6%; 95% CI: 1,53%, 13,62%) ensitreiviiri rühmas ja 4 osalejal 58-st (6,9%; 95% CI: 1,91%, 16,73%) platseebo rühmas, mis vastas riskisuhte 0,84 (95% CI: 0,27, 2,61).

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Zokoveaga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta ja COVID-19 kokkupuutejärgses profülaktikas (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast ensitreiviiri suukaudset manustamist üks kord ööpäevas küllastusannuses 375 mg 1. päeval ja säilitusannuses 125 mg 2. kuni 5. päeval olid ensitreiviiri C_{max} -i ja $AUC_{0-\tau}$ geomeetrilised keskmised (CV%) 1. päeval vastavalt 19,7 $\mu\text{g/ml}$ (21,1%) ja 325,0 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ (15,7%) ning 5. päeval vastavalt 24,8 $\mu\text{g/ml}$ (13,4%) ja 475,5 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ (15,0%). Mediaanaeg C_{max} -ini (T_{max}) on 2,75...3,25 tundi. Ensitreiviiri absoluutne biosaadavus ei ole kindlaks tehtud.

Toidu mõju suukaudsele imendumisele

Tervetel täiskasvanutel, kellele täis kõhuga (pärast rasva- ja kaloririkast hommikusööki) manustati ensitrelviiri 375 mg ühekordne suukaudne annus, suurenes AUC ligikaudu 25% ja mediaane T_{max} lükkus 2,50 tunnilt (tühja kõhuga) 6,00 tunnile (täis kõhuga), kuid ensitrelviiri C_{max} -i see ei mõjutanud. Tühja ja täis kõhuga manustamisel ei olnud ensitrelviiri kontsentratsioonide vahel kliiniliselt olulist erinevust, kuigi täis kõhuga manustades T_{max} viibib võrreldes tühja kõhuga manustamisega.

Jaotumine

Seonduvus inimese seerumivalkudega on 97,7% kuni 98,7%.

Pärast ensitrelviiri (suspensiooni) ühekordset suukaudset manustamist Jaapani päritolu tervetele meessoost täiskasvanud osalejatele tühja kõhu tingimustes annuses 20 mg kuni 2000 mg oli geomeetriline keskmine näiline jaotusruumala 13,5...20,6 l lõpliku eliminatsiooni faasis.

Biotransformatsioon

Üks *in vitro* uuring näitas, et mitmed CYP ensüümid, sealhulgas CYP3A, osalesid ensitrelviirtriasooli N-desmetüüli moodustumises.

Kui ensitrelviiri ühekordne annus manustati suukaudselt tühja kõhuga tervetele täiskasvanutele, tuvastati plasmas peamiselt ensitrelviir muutumatul kujul ja metaboliidina ensitrelviiri klooritud metaboliit. Vähemolulisi metaboliite täheldati uriinis (ensitrelviirtriasool-N-desmetüül, ensitrelviirindasool-N-desmetüül ja tundmatu metaboliit 1) ning väljaheites (ensitrelviiri N-deindasoolitud vorm, ensitrelviirtriasool-N-desmetüül, ensitrelviirindasool-N-desmetüül, ensitrelviir 3-indasolinoon, ensitrelviirindasool 4-Cl ja veel üks tundmatu metaboliit 2).

Eritumine

Ensitrelviir eritub peamiselt sapi kaudu, mõningal määral ka neerude kaudu. Pärast [^{14}C]-ensitrelviiri (suspensiooni) suukaudset manustamist tervetele osalejatele annuses 375 mg leiti ligikaudu 65% ja 26% ensitrelviiri väljaheites ja uriinis. Muutumatu kujul leiti ensitrelviiri peamiselt plasmas, mis moodustas ligikaudu 90% kogu radioaktiivsusest plasmas.

Pärast ensitrelviiri suukaudset manustamist küllastusannuses 375 mg üks kord ööpäevas 1. päeval ja säilitusannuses 125 mg 2. kuni 5. päeval oli geomeetriline keskmine terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg 5. päeval 58 tundi.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Ensitrelviiri farmakokineetika oli peaaegu lineaarne tervetel täiskasvanud vabatahtlikel annusevahemikus 20 mg kuni 2000 mg (suspensioon) manustatuna tühja kõhuga.

Erirühmad

Populatsiooni farmakokineetika analüüsis ei täheldatud vanuse (12...91 aastat), soo ega rassi/rahvuse põhjal kliiniliselt olulisi erinevusi ensitrelviiri farmakokineetikas.

Eakad

Kontsentratsioonid ≥ 65 -aastastel eakatel osalejatel olid võrreldavad tervetel täiskasvanud osalejatel täheldatud kontsentratsioonidega.

Kehakaal

Väiksema kehakaalu puhul kaldus ekspositsioon olema suurem, kuid seda ei peetud kliiniliselt oluliseks.

Lapsed

Ensitreiviiri farmakokineetika uuringuid imikutel ja alla 12-aastastel lastel ei ole läbi viidud (vt lõik 4.2).

Noorukid, kes said ensitreiviiri, olid kehakaaluga vahemikus 32...112 kg. Farmakokineetika analüüsid kinnitasid, et ensitreiviiri kontsentratsioonid noorukitel olid võrreldavad täiskasvanute omadega.

Neerukahjustus

Ensitreiviiri farmakokineetikat on uuritud neerukahjustusega patsientidel.

Võrreldes neerukahjustuseta tervete isikutega suurenes ensitreiviiri $C_{\max}$ ja $AUC_{\inf}$ kerge neerukahjustusega patsientidel vastavalt 1,32 ja 1,44 korda, mõõduka neerukahjustusega patsientidel vastavalt 1,33 ja 1,49 korda ning raske neerukahjustusega patsientidel 1,11 ja 1,60 korda.

Neerukahjustus ei avalda ensitreiviiri farmakokineetikale kliiniliselt olulist mõju (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus

Ensitreiviiri farmakokineetikat on uuritud kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel.

Võrreldes maksakahjustuseta tervete isikutega oli ensitreiviiri $C_{\max}$ ja $AUC_{\inf}$ kerge maksakahjustusega patsientidel vastavalt 0,89- ja 1,03-kordne, mõõduka maksakahjustusega patsientidel vastavalt 0,74- ja 0,87-kordne. Seega ei avalda kerge ja mõõdukas maksakahjustus ensitreiviiri farmakokineetikale kliiniliselt olulist mõju (vt lõik 4.2).

Raske maksakahjustusega patsientidel ei ole ensitreiviiri farmakokineetikat uuritud (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Mittekliiniliste üldise toksilisuse uuringute tulemuste põhjal on ensitreiviiri kõrvaltoimeteks vähenenud toidutarbimine, vähenenud erütrotsüütide parameetrid, põletikulised muutused mitmes elundis, vähenenud trombotsüütide arv ja oksendamine. Neid nähtusi täheldati kontsentratsioonidel, mis on kliinilise annusega saavutatavast kontsentratsioonist 2...3 korda suuremad. 2- ja 4-nädalases suukaudse toksilisuse uuringus ahvidel täheldati annustel, mis ületasid kliiniliselt kasutatavat annust vähemalt 8,0 korda, maksavärvativeenis, sapipõies ja kopsus/bronhis põletikurakkude (peamiselt mononukleaarsete rakkude) infiltratsiooni.

Ensitreiviiriga ei ole kartsinogeensuse uuringuid läbi viidud.

Rottidel ei mõjutanud ensitreiviir annustes, mis ületas kliiniliselt kasutatavat annust 8,2...10 korda, isas- ja emasloomade viljakust ega embrüo varajast arengut.

Rottidega läbi viidud embrüofetaalse arengu uuringus ei põhjustanud ensitreiviir vääraarenguid ega embrüo/loote surma annustes, mis ületasid kliiniliselt kasutatavat annust kuni 6,6 korda. Kuid 1000 mg/kg annusega ööpäevas, mis ületab kliiniliselt kasutatavat annust 6,6 korda, täheldati emasloomadel vähest toidutarbimist ja kehakaalu vähenemist ning loodetel kerget kasvupeetust ja lühikeste liigroiete suurt esinemissagedust.

Embrüofetaalse arengu uuringus küülikutel põhjustas organogeneesi ajal pidevalt manustatud ensitreiviir annustes, mis ületasid kliiniliselt kasutatavaid annuseid vastavalt 5,0 ja 7,4 korda, embrüo/loote surma või vääraarendeid koos raske toksilise toimega emasloomale. Muutused, mida täheldati kliinilist annust vastavalt 5,0 ja 7,4 korda suuremate annuste korral, olid aksiaalse skeleti vääraarendid, selgroolülide vääraarengutega seotud muutused, nagu rinnalülkehade muutused ja lühike saba ning skeletivariatsioonide, nagu täispikkuses liigroiete ja/või liigsete nimmelülide, suur

esinemissagedus. Lisaks täheldati ühel emasloomal toksilise toimega seotud aborti annusel, mis ületas kliinilist annust 5,0 korda.

Rottidel läbi viidud sünnieelse ja -järgse arengu ning emasloomade funktsioneerimise uuringus täheldati annuse manustamisel, mille korral ekspositsioon oli kliinilisest ekspositsioonist 6,6 korda suurem, poegadel 4. sünnijärgsel päeval elulemuse vähenemist ja kasvupeetust.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mannitool (E421)
Naatriumkroskarmelloos (E468)
Hüdroksüpropüülselluloos (E463)
Kolloidne veevaba ränidioksiid (E551)
Mikrokristalliline tselluloos (E460)
Magneesiumstearaat (E470b)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiiniumfooliumiga PVC/PCTFE-st blistrid.

Karbis on blister, milles on 7 tabletti.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/26/2062/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Shionogi B.V.
Herengracht 464
Amsterdam
1017 CA
Holland

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Zokovea 125 mg tabletid
ensitrelvirum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab ensitrelviirfumaarhapet, mis vastab 125 mg ensitrelviirile.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Tablett

7 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

Ärge näridge, poolitage ega purustage tabletti.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

8. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**9. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKkinud JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

10. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

11. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/26/2062/001

12. PARTII NUMBER

Lot

13. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Zokovea 125 mg tabletid

14. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

15. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTRID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zokovea 125 mg tabletid
ensitrelvirum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Shionogi ja ettevõtte logo

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Zokovea 125 mg tabletid ensitrelviir

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Zokovea ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Zokovea võtmist
3. Kuidas Zokovead võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Zokovead säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Zokovea ja milleks seda kasutatakse

Zokovea sisaldab toimeainet ensitrelviiri. See on ravim, mis aitab võidelda viirusnakkustega kogu kehas. See on viirusvastane ravim, mida kasutatakse täiskasvanutel ja vähemalt 12-aastastel noorukitel COVID-19 ennetamiseks pärast kokkupuudet haigust põhjustava viiruse SARS-CoV-2-ga.

COVID-19 põhjustab viirus, mille nimi on koroonaviirus. Zokovea peatab viiruse paljunemise rakkudes, mis omakorda peatab viiruse paljunemise organismis. See võib aidata organismil viirusnakkusest jagu saada ja võib ennetada raske haiguse teket.

2. Mida on vaja teada enne Zokovea võtmist

Zokovead ei tohi võtta

- kui olete ensitrelviiri või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui olete rase;
- kui kasutate ükskõik millist järgmistest ravimitest, kuna nende võtmine koos Zokoveaga võib põhjustada tõsiseid või eluohtlikke kõrvaltoimeid või mõjutada Zokovea **toimet**:
 - kinidiin, dronedaroon, ranolasiin (ebaregulaarse südamerütmi korral)
 - kolhitsiin (podagra puhul)
 - pimosiid (raskete lihastõmbluste ehk tikkide puhul)
 - lurasidoon, kariprasiin (skisofreenia raviks)
 - kvetiapiin (bipolaarse häire korral)
 - tikagreloor (trombide ennetamiseks)
 - eplerenoon, ivabradiin, mavakamteen (südamehaiguste puhul)
 - dihidroergotamiin, ergotamiin, metüülergometriin (peavalu puhul)
 - voklosporiin (immuunsüsteemi pärssimiseks)
 - simvastatiin, lomitapiid ja lovastatiin (suure kolesteroolisisalduse puhul)

- finerenoon (kroonilise neeruhaiguse puhul)
- tadalafiil (pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni puhul)
- triasolaam, suukaudne midasolaam ja daridoreksant (unehäirete puhul)
- venetoklaks, apalutamiid, ensalutamiid ja mitotaan (vähi puhul)
- karbamasepiin ja fenütoiin (epilepsia puhul)
- rifampitsiin (mõne tõsise infektsiooni raviks, sh tuberkuloos)
- lumakaftoor ja ivakaftoor (tsüstilise fibroosi puhul)
- liht-naistepuna (*Hypericum perforatum*; taimne ravim depressiooni ja ärevuse puhuks)
- terfenadiin (antihistamiinid)
- naloksegool ja tsisapriid (kõhukinnisuse korral)
- avanafiil ja vardenafiil (meeste erektsioonihäirete korral)

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Allergilised reaktsioonid

Inimestel, kes võtavad Zokovead, võivad isegi pärast ainult ühte annust tekkida allergilised reaktsioonid, sealhulgas rasked allergilised reaktsioonid (ehk anafülaksia).

Maksahaigus

Rääkige oma arstile, kui teil on või on olnud maksahaigus.

Lapsed ja noorukid

Ärge andke Zokovead alla 12-aastastele lastele, sest selles vanuserühmas ei ole seda ravimit uuritud.

Muud ravimid ja Zokovea

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, sealhulgas neid, mida kasutatakse järgmiste haiguste korral.

Vere- ja südamehaigused (kardiovaskulaarhaigused)

- ebaühtlase südamerütmi ravi, nt disopüramiid
- kõrge vererõhu ravi, nt amlodipiin, nifedipiin, felodipiin, verapamiil
- südameprobleemide ravi, nt guanfatsiin, riotsiguaat, digoksiin
- vere suure kolesteroolisisalduse ravi, nt atorvastatiin, rosuvastatiin

Nakkushaigused

- infektsioonide ravi, nt erütromütsiin, rifabutiin (antibiootikumid)
- seeninfektsioonide korral, nt itrakonasool (seenevastased ained)
- HIV-infektsiooni ravi, nt maravirok, efavirens, etraviriin

Psüühikahäired

- vaimsete või meeleoluhäirete ravi, nt haloperidool, aripiprasool
- psühhoosi ravi, nt bromokriptiin (dopamiinireseptorite agonistid)
- stressi ravi nt zopikloon, parenteraalne midasolaam (rahustid ja uinutid)

Põletikulised haigused

- põletikuvastased ravimid, nt budesoniid, tsiklesoniid, deksametasoon, metüülprednisoloon (steroidid ja kortikosteroidid)
- reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi või haavandilise koliidi ravimid, nt tofatsitiniib, metotreksaat

Muud haigused

- tugeva valu ravimid, nt fentanüül, oksükodoon, metadoon, buprenorfiin
- kopsuprobleemide ravimid, nt salmeterool
- neeruhaiguse ravimid, nt tsinakaltseet, tolvaptaan
- seedetrakti probleemide ravimid, nt aprepitant, loperamiid

- üliaktiivse põie ravimid, nt tolterodiin, oksübutüniin
- ereksioonihäirete (ehk impotentsuse) ravimid, nt sildenafil, tadalafil
- vähivastased ravimid, nt dotsetakseel, temsiroliimus, gefitiniib, dasatiniib, erlotiniib, lapatiniib, bortesomiib, imatiniib, sunitiniib, bosutiniib, kabasitakseel, krisotiniib, panobinostaat, ponatiniib, ruksolitiniib, aksitiniib, nilotiniib, irinotekaan, vinkristiin, vinblastiin, ibrutiniib, neratiniib
- autoimmuunhaiguse või elundisiirdamise korral kasutatavad, nt tsüklosporiin, takroliimus, everoliimus, siroliimus
- epilepsiaravimid (krampihooegade ravimid), nt fenobarbitaal, primidoon
- peavalude ravimid, nt eletriptaan
- verevedeldajad (antikoagulandid), nt varfariin, apiksabaan, tsilostasool, dabigatraan, rivaroksabaan
- eesnäärme healoomulise suurenemise vastased ravimid, nt alfusosiin, silodosiin

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Paljudel ravimitel on ensitreelviiriga koostoimed. **Pange oma ravimid kirja** ja näidake seda loetelu oma arstile ja apteekrile.

Ärge alustage ühegi uue ravimi võtmist ilma oma arsti või apteekriga nõu pidamata. Nad oskavad teile öelda, kas Zokovea võtmine koos teiste ravimitega on ohutu.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Ärge võtke Zokovead, kui olete rase.

Rasestumisvõimelised naised peavad ensitreelviiriga ravi ajal ja 2 nädalat pärast ensitreelviiri viimast annust kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Enne ravi alustamist tuleb rasedus välistada.

Ettevaatusabinõuna ei tohi Zokovea võtmise ajal ja 2 nädalat pärast Zokovea kasutamise lõpetamist last rinnaga toita. Seda seetõttu, et puudub teave Zokovea kasutamise kohta imetamise ajal ning ei ole teada, kas ravim eritub rinnapiima.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Zokovea eeldatavalt ei mõjuta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Zokovea sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tableti kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Zokovead võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju võtta

Ravikuur kestab 5 päeva.

Soovitav annus on

- 1. päev: võtke 3 tabletti korraga (koguannus 375 mg)
- 2., 3., 4. ja 5. päev: võtke 1 tablett (125 mg) ööpäevas

Kuidas võtta

Zokovead tuleb võtta niipea kui võimalik ja 72 tunni jooksul pärast lähikontakti COVID-19 infektsiooniga isikuga.

Zokovead võib võtta koos toiduga või ilma.

- Neelake tabletid tervelt veega alla
- Ärge närige, poolitage ega purustage tablette.

Kui te võtate Zokovead rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate liiga palju Zokovead, helistage kohe oma arstile või apteekrile või minge kohe lähima haigla erakorralise meditsiini osakonda.

Kui te unustate Zokovead võtta

Kui olete unustanud annuse võtta, võtke see kohe, kui teile meelde tuleb. Kui aga on peaaegu järgmise annuse võtmise aeg, ärge võtke vahelejäädud annust ja võtke järgmine tavaline annus ettenähtud ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Zokovea võtmise

Isegi kui tunnete end paremini, ärge lõpetage selle ravimi võtmist ilma arstiga nõu pidamata. Lõpetage siiski ravimi võtmine, kui teil tekivad raske allergilise reaktsiooni nähud, nagu toodud infolehe lõigus 4.

Kui teil on selle ravimi kohta küsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed:

Lõpetage Zokovea võtmine ja pöörduge **kohe** arsti poole või minge lähimasse erakorralise meditsiini osakonda, kui teil tekib ükskõik milline järgmistest sümptomitest.

Tõsise allergilise reaktsiooni tunnused (esinemissagedus teadmata)

- neelamis- või hingamisraskused
- keele, suu ja näo turse
- pitsitustunne kõris
- häälekähedus
- sügelus
- nahalööve

Muud kõrvaltoimed:

Rääkige oma arstile, kui märkate järgmisi kõrvaltoimeid.

Sage (võib tekkida kuni 1 inimesel 10st)

- peavalu
- kõhulahtisus

- iiveldus
- teatud rasvade (lipiidid), mida nimetatakse triglütseriidideks

Aeg-ajalt (võib tekkida kuni 1 inimesel 100st)

- maksas produtseeritava aine (bilirubiini) sisalduse suurenemine veres
- oksendamine
- ebamugavustunne kõhus
- seedehäired (düspepsia)
- nahalööve
- ekseem
- sügelev lööve (urtikaaria)
- nahasügelus (sügelus)

Harv (võib tekkida kuni 1 inimesel 1000st)

- allergiline nahareaktsioon, nagu lööve, punetus ja väikesed nahapinnast kõrgemad kublad (ravimilööve)

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riiklikku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Zokovead säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil või blistril pärast tähist EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Zokovea sisaldab

Toimeaine on ensitrelviir. Üks tablett sisaldab ensitrelviirfumaarhapet, mis vastab 125 mg ensitrelviirile.

Teised abiained on mannitool (E421), naatriumkroskarmelloos (E468), hüdroksüpropüülselluloos (E463), veevaba kolloidne ränidioksiid (E551), mikrokristalliline tselluloos (E460) ja magneesiumstearaat (E470b).

Kuidas Zokovea välja näeb ja pakendi sisu

Ligikaudu 9 mm läbimõõduga ümmargused, valged kuni kollakasvalged tabletid, mille ühel küljel on pimetrukis ettevõtte logo ja „711“ ning teisel küljel „125“.

Zokovea on pakendatud karpi, mis sisaldab PVC/PCTFE-st blistrit 7 tabletiga.

Müügiloa hoidja

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017 CA
Amsterdam
Holland

Tootja

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017 CA
Amsterdam
Holland

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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/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

Infoleht on viimati uuendatud .

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://>

www.ema.europa.eu