

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Zokovea 125 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži enzitrelvir fumaratnu kiselinu u količini koja odgovara 125 mg enzitrelvira.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta

Okrugle tablete promjera približno 9 mm, bijele do svijetložuto bijele boje, s utisnutim logotipom tvrtke i oznakom „711” na jednoj strani te „125” na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek Zokovea indiciran je za postekspozicijsku profilaksu bolesti COVID-19 u odraslih i adolescenata u dobi od 12 godina i starijih.

Lijek Zokovea treba primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli i adolescenti u dobi od 12 godina i stariji

Preporučena doza za bolesnike u dobi od 12 godina i starijih je 375 mg enzitrelvira peroralno, jedanput na dan 1. dana, a potom 125 mg jedanput na dan od 2. do 5. dana. Lijek se uzima sveukupno 5 dana.

Preporučuje se primjena što je prije moguće i unutar 72 sata nakon bliskog kontakta s osobom koja ima infekciju virusom SARS-CoV-2 (vidjeti dio 5.1).

Propuštena doza

U slučaju propuštene doze, treba je uzeti što je prije moguće i nastaviti s normalnim rasporedom doziranja. Ako je uskoro vrijeme za sljedeću dozu, bolesnik ne smije uzeti propuštenu dozu, već sljedeću dozu treba uzeti u uobičajeno vrijeme. Bolesnik ne smije udvostručiti dozu kako bi nadoknadio zaboravljenu.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Zokovea se ne preporučuje za primjenu u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2).

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika u dobi od 65 ili više godina (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Zokovea u djece mlađe od 12 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Lijek se može uzimati s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2). Tablete treba progutati cijele s vodom i ne smiju se žvakati, lomiti ili drobiti.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Trudnice (vidjeti dio 4.4 i 4.6).

Lijekovi navedeni u nastavku su samo neki primjeri i ne smatraju se sveobuhvatnim popisom svih mogućih lijekova koji su kontraindicirani s enzitrelevirom.

Lijekovi čiji klirens uvelike ovisi o CYP3A i za koje su povišene koncentracije u plazmi povezane s ozbiljnim i/ili po život opasnim reakcijama:

- Antianginalni lijek: ranolazin
- Antiaritmiци: dronaderon, kinidin
- Protutumorski lijekovi: venetoklaks (pri uvođenju doze i tijekom faze postupnog povećanja doze u bolesnika s kroničnom limfocitnom leukemijom/ limfomom malih limfocita)
- Lijekovi za giht: kolhicin (u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega i/ili jetre)
- Antihistaminici: terfenadin
- Antipsihotici: lurasidon, pimoziđ, kvetiapin
- Antitrombotici: tikagrelor
- Kardiovaskularni lijekovi: eplerenon, ivabradin
- Inhibitor srčanog miozina: mavakamten (u bolesnika s fenotipom slabih metabolizatora za CYP2C19 ili neodređenim fenotipom za CYP2C19)
- Ergot derivati: dihidroergotamin, ergotamin, metilergometrin
- Lijekovi za poticanje motiliteta probavnog sustava: cisaprid
- Imunosupresivi: voklosporin
- Lijekovi koji modificiraju lipide: simvastatin, lovastatin, lomitapid
- Antagonisti mineralokortikoidnih receptora: finerenon
- Neuropsihijatrijski lijekovi: kariprazin
- Antagonisti opioda: naloksehol
- PDE5 inhibitori: avanafil, tadalafil kada se primjenjuje za plućnu arterijsku hipertenziju (PAH), vardenafil
- Sedativi/hipnotici: daridoreksant, peroralni midazolam, triazolam

Zbog dugog poluvijeka enzitrelovira i vremenski ovisnog mehanizma, inhibitorni učinak na enzime CYP3A može se održati 1–2 tjedna nakon završetka liječenja enzitrelovirima.

Lijekovi koji su snažni induktori CYP3A, a uz čiju primjenu značajno smanjene koncentracije enzitrelovira u plazmi mogu biti povezane s potencijalnim gubitkom viroloških odgovora i potencijalnom rezistencijom:

- Antibiotici: rifampicin
- Protutumorski lijekovi: apalutamid, enzalutamid, mitotan
- Antikonvulzivi: karbamazepin, fenitoin
- Pojačivači aktivnosti regulatora transmembranske provodljivosti kod cistične fibroze: lumakastor/ivakastor
- Biljni lijekovi: gospina trava (*Hypericum perforatum*)

Primjena lijeka Zokovea ne smije se započeti odmah nakon prekida primjene snažnih induktora CYP3A zbog odgođenog prestanka djelovanja nedavno prekinutog induktora CYP3A (vidjeti dio 4.5).

Potrebno je razmotriti multidisciplinarni pristup (npr. uključivanje liječnika i specijalista kliničke farmakologije) kako bi se odredio odgovarajući vremenski raspored za početak liječenja lijekom Zokovea, uzimajući u obzir odgođeni prestanak djelovanja nedavno prekinutog induktora CYP3A i potrebu za započinjanjem liječenja lijekom Zokovea u roku od 72 sata nakon bliskog kontakta s osobom koja ima infekciju virusom SARS-CoV-2 (vidjeti dio 4.2).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Žene u reproduktivnoj dobi

Žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju. Trudnoću treba isključiti prije početka liječenja (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

Interakcije s drugim lijekovima

Budući da enzitrelovir može biti u interakciji s induktorima CYP3A ili lijekovima koji su supstrati CYP3A, P-gp-a ili BCRP-a, pri propisivanju lijeka Zokovea treba pažljivo procijeniti istodobnu primjenu drugih lijekova (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Reakcije preosjetljivosti

Anafilaksija i anafilaktički šok prijavljeni su kod liječenja enzitrelovirima (vidjeti dio 4.8). Ako se pojave znakovi i simptomi klinički značajne anafilaksije, liječenje treba odmah prekinuti i započeti s odgovarajućim lijekovima i/ili potpornom skrbi.

Teško oštećenje funkcije jetre

Nisu dostupni farmakokinetički i klinički podaci u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre. Stoga se Zokovea ne preporučuje za primjenu u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Natrij

Enzitrelovir tablete sadrže manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinci drugih lijekova na enzitrelovir

Enzitrelovir je supstrat CYP3A, P-gp-a i BCRP-a.

Indukcija CYP-a

Snažni induktor CYP3A karbamazepin (100 mg dva puta na dan [1. do 3. dan], 200 mg dva puta na dan [4. do 6. dan], 300 mg dva puta na dan [7. do 18. dan]) smanjio je AUC enzitrelvira za 46 %.

Očekuje se da će učinak umjerenog induktora biti manji, ali se klinički relevantan učinak ne može isključiti.

Stoga istodobna primjena enzitrelvira s lijekovima koji induciraju CYP3A može smanjiti koncentracije enzitrelvira u plazmi i smanjiti njegov terapijski učinak.

Istodobna primjena snažnih induktora CYP3A s enzitrelvirom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3), a istodobna primjena umjerenih induktora CYP3A s enzitrelvirom se ne preporučuje, ali u slučaju potrebe, propisivač lijeka treba biti svjestan da to može dovesti do smanjene izloženosti enzitrelviru i potencijalnog gubitka virološkog odgovora.

Inhibicija CYP-a

Snažni inhibitor CYP3A itrakonazol (200 mg dva puta na dan 1. dana, a zatim 200 mg jedanput na dan) povećao je AUC enzitrelvira za 1,31 puta. To se ne smatra klinički relevantnim i enzitrelvir se može koristiti s inhibitorima CYP3A. Budući da je itrakonazol također inhibitor P-gp-a i BCRP-a, enzitrelvir se može koristiti i s inhibitorima tih prijenosnika.

Učinci enzitrelvira na druge lijekove

Enzitrelvir je jak inhibitor CYP3A4.

CYP3A4 supstrati

Zokovea je jak inhibitor CYP3A budući da je enzitrelvir u dozi od 375/125 mg povećao $C_{\max}$ i AUC midazolama za 2,80 odnosno 6,77 puta i povećava koncentracije lijekova u plazmi koji se primarno metaboliziraju putem CYP3A. Kontraindicirana je istodobna primjena enzitrelvira s lijekovima čiji klirens uvelike ovisi o CYP3A i čije povišene koncentracije u plazmi su povezane s ozbiljnim i/ili po život opasnim događajima (vidjeti dio 4.3). Istodobna primjena drugih supstrata CYP3A koji mogu dovesti do potencijalno značajnih interakcija (vidjeti Tablicu 1) treba se razmotriti samo ako korist nadmašuje rizik.

Supstrati P-glikoproteina

Enzitrelvir (jedna doza od 500 mg) povećao je $C_{\max}$ i $AUC_{0-\infty}$ digoksina, supstrata P-gp-a, za 2,17 odnosno 1,31 puta, stoga je enzitrelvir inhibitor P-gp-a. Potreban je oprez u slučaju istodobnog liječenja osjetljivim supstratima P-gp-a s uskim terapijskim indeksom (npr. digoksin, dabigatran). Potrebno je pažljivo praćenje sigurnosti i djelotvornosti lijeka te se doza može prilagoditi u skladu s tim.

Supstrati BCRP-a

Enzitrelvir (jedna doza od 500 mg) povećao je $C_{\max}$ i $AUC_{0-\infty}$ BCRP supstrata rosuvastatina za 1,97 odnosno 1,65 puta, stoga je enzitrelvir inhibitor BCRP-a. Potreban je oprez u slučaju istodobnog liječenja osjetljivim supstratima BCRP-a s uskim terapijskim indeksom.

Supstrati OAT3

Na temelju *in vitro* ispitivanja postoji mogućnost da enzitrelvir inhibira OAT3 pri klinički značajnim koncentracijama. Nisu provedena *in vivo* ispitivanja. Potreban je oprez kada se istodobno daju supstrati OAT3 s uskim terapijskim indeksom (npr. metotreksat).

Peroralni kontraceptivi

Istraživani su učinci kliničke doze enzitrelvira na farmakokinetiku kombiniranih oralnih kontraceptiva (etinilestradiol i drospirenon). Enzitrelvir nije utjecao na farmakokinetiku etinilestradiola, a povećao je AUC drospirenona 1,81 puta. To se ne smatra klinički relevantnim.

Kortikosteroidi

Ispitivan je učinak enzitrelvira (750 mg 1. dana i 250 mg od 2. do 5. dana) na farmakokinetiku deksametazona i prednizolona (oba supstrati CYP3A4). Izloženost deksametazonu povećala se istodobnom primjenom enzitrelvira, a taj se učinak s vremenom smanjio nakon posljednje doze enzitrelvira. C_{max} i AUC_{0-inf} deksametazona 5. dana povećali su se 1,47 odnosno 3,47 puta, 9. dana povećali su se 1,24 odnosno 2,38 puta, a 14. dana (10 dana nakon posljednje doze enzitrelvira) povećali su se 1,17 odnosno 1,58 puta u usporedbi s onima nakon primjene jedne doze deksametazona samog. Preporučuje se oprez u slučaju istodobnog liječenja deksametazonom. Primjena enzitrelvira nije imala klinički značajan učinak na farmakokinetiku prednizolona.

Supstrati CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ili CYP2C19

In vitro ispitivanja enzitrelvira pokazala su inhibicijske učinke na CYP2C8 i induksijske učinke na CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C19. Nisu provedena *in vivo* ispitivanja. Enzitrelvir može smanjiti izloženost supstratima CYP2B6 (npr. bupropion), CYP2C9 (npr. S-vafarin) i CYP2C19 (npr. omeprazol). Osim toga, enzitrelvir može povećati ili smanjiti izloženost supstratima CYP2C8 (npr. repaglinid).

Lijekovi navedeni u Tablici 1 služe samo kao vodič i ne smatraju se sveobuhvatnim popisom svih mogućih lijekova koji su kontraindicirani ili mogu biti u interakciji s enzitelvirom.

Tablica 1. Interakcija s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Terapijska skupina	Lijek iz terapijske skupine (promjena AUC-a, promjena C_{max})	Klinički komentari
Antagonist alfa1-adrenergičkih receptora	↑ alfuzosin	Istodobna primjena s enzitelvirom se ne preporučuje jer se razine alfuzosina u krvi mogu povećati.
Antagonist alfa-adrenergičkih receptora	↑ silodozin	Istodobna primjena s enzitelvirom se ne preporučuje jer može doći do povećanja koncentracije silodozina u krvi.
Analgetici (opiodi)	↑ buprenorfin ↑ fentanil ↑ metadon ↑ oksikodon	Enzitrelvir inhibira CYP3A te se zbog toga očekuje povećanje koncentracije tih opioidnih analgetika u plazmi. Ako je neophodna istodobna primjena s enzitelvirom, potrebno je razmotriti smanjenje doze tih opioidnih analgetika i pažljivo pratiti terapijske učinke i nuspojave (uključujući respiratornu depresiju). Za više informacija pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka pojedinog lijeka.
Antianginalni lijek	↑ ranolazin	Istodobna primjena vjerojatno će dovesti do povećanja koncentracija ranolazina u plazmi te je stoga kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Antiaritmici	↑ dronedaron ↑ kinidin	Istodobna primjena vjerojatno će dovesti do povećanja koncentracija dronedarona i kinidina u plazmi te je stoga kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Tablica 1. Interakcija s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Terapijska skupina	Lijek iz terapijske skupine (promjena AUC-a, promjena C_{max})	Klinički komentari
	↑ dizopiramid	Enzitelvir može povećati koncentracije dizopiramida u plazmi, što može dovesti do povećanog rizika od štetnih događaja kao što su srčane aritmije. Potreban je oprez te se preporučuje terapijsko praćenje koncentracije dizopiramida, ako je dostupno.
Antibiotici	↑ eritromicin	Enzitelvir inhibira CYP3A i zbog toga se očekuje povećanje koncentracije eritromicina u plazmi. Preporučuje se pažljivi nadzor zbog praćenja terapijskih učinaka i mogućih nuspojava kada se eritromicin primjenjuje istodobno s enzitelvirom.
Protutumorski lijekovi	↑ apalutamid	Istodobna primjena je kontraindicirana zbog potencijalnog gubitka virološkog odgovora na enzitelvir, budući da je apalutamid umjereni do snažni induktor CYP3A4 (vidjeti dio 4.3). Osim toga, enzitelvir može povećati koncentracije apalutamida u plazmi, što može dovesti do moguće pojave ozbiljnih štetnih događaja, uključujući napadaj.
	↑ neratinib	Enzitelvir može povećati koncentracije neratiniba u plazmi. Stoga se istodobna primjena neratiniba s enzitelvirom se ne preporučuje. Za više informacija pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za neratinib.
	enzalutamid	Enzalutamid je snažan induktor CYP3A4, a istodobna primjena kontraindicirana je zbog potencijalnog gubitka virološkog odgovora (vidjeti dio 4.3).

Tablica 1. Interakcija s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Terapijska skupina	Lijek iz terapijske skupine (promjena AUC-a, promjena C_{max})	Klinički komentari
	↑ aksitinib ↑ borteomib ↑ bosutinib ↑ kabazitaksel ↑ krizotinib ↑ dasatinib ↑ docetaksel ↑ erlotinib ↑ gefitinib ↑ imatinib ↑ irinotekan ↑ lapatinib ↑ nilotinib ↑ panobinostat ↑ ponatinib ↑ ruksolitinib ↑ sunitinib ↑ temsirolimus	Enzitreivir može povećati koncentracije u plazmi što može dovesti do mogućeg povećanja učestalosti štetnih događaja. Za više informacija pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka pojedinog lijeka.
	mitotan	Istodobna primjena je kontraindicirana zbog potencijalnog gubitka virološkog odgovora (vidjeti dio 4.3).
	↑ ibrutinib	Koncentracije ibrutiniba u plazmi mogu se povećati zbog inhibicije CYP3A enzitreivrom, što dovodi do povećanog rizika od toksičnosti uključujući rizik od sindroma tumorske lize. Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu ibrutiniba i enzitreivira. Ako se smatra da korist nadmašuje rizik i mora se koristiti enzitreivir, dozu ibrutiniba treba smanjiti na 140 mg i pomno pratiti bolesnika zbog moguće toksičnosti.
	↑ venetoklaks	Koncentracije u plazmi mogu se povećati zbog inhibicije CYP3A enzitreivrom, što dovodi do povećanog rizika od sindroma tumorske lize pri uvođenju liječenja i tijekom faze postupnog povećavanja doze te je stoga kontraindicirano (vidjeti dio 4.3). U bolesnika koji su završili fazu postupnog povećavanja doze i primaju stabilnu dnevnu dozu venetoklaksa, dozu venetoklaksa treba smanjiti na 100 mg ili manje (ili za najmanje 75 % ako je već iz drugih razloga bila izmijenjena) kada se primjenjuje sa snažnim inhibitorima CYP3A.

Tablica 1. Interakcija s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Terapijska skupina	Lijek iz terapijske skupine (promjena AUC-a, promjena C _{max})	Klinički komentari
	↑ ivosidenib	Enzitrelovir može povećati koncentracije ivosideniba u plazmi, što može povećati rizik od toksičnosti, uključujući rizik od ozbiljnih štetnih događaja poput produljenja QT intervala. Ivosidenib je također induktor CYP3A, što može dovesti do smanjene izloženosti enzitreloviru i potencijalnog gubitka virološkog odgovora. Istodobnu primjenu treba izbjegavati (za više informacija pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za ivosidenib).
	↑ vinkristin ↑ vinblastin	Koncentracije u plazmi mogu se povećati pri istodobnoj primjeni s enzitrelovrom, što može dovesti do povećane učestalosti štetnih događaja.
Antikoagulansi	↑ apiksaban	Kombinirani P-gp i snažni inhibitori CYP3A4 povećavaju razinu apiksabana u krvi i povećavaju rizik od krvarenja. Preporuke za doziranje kod istodobne primjene apiksabana i enzitrelovira ovise o dozi apiksabana. Za doze apiksabana od 5 mg ili 10 mg dvaput na dan, smanjite dozu apiksabana za 50 %. U bolesnika koji već uzimaju apiksaban u dozi od 2,5 mg dvaput na dan, izbjegavajte istodobnu primjenu s enzitrelovrom.
	↑ cilostazol	Koncentracije cilostazola u plazmi mogu se povećati zbog inhibicije CYP3A enzitrelovrom. Preporučuje se prilagodba doze cilostazola. Više informacija potražite u sažetku opisa svojstava lijeka za cilostazol.
	↑ varfarin	Preporučuje se praćenje antikoagulacijskih parametara kada se varfarin primjenjuje istodobno s enzitrelovrom.
	↑ dabigatran	Očekuje se da će istodobna primjena enzitrelovira povećati koncentracije dabigatrana (zbog inhibicije P-gp-a), što će rezultirati povećanim rizikom od krvarenja. Smanjite dozu dabigatrana ili izbjegavajte istodobnu primjenu.
	↑ rivaroksaban	Inhibicija CYP3A i P-gp-a dovodi do povećanja razina rivaroksabana u plazmi i farmakodinamičkih učinaka, što može dovesti do povećanog rizika od krvarenja. Stoga se primjena enzitrelovira ne preporučuje u bolesnika koji primaju rivaroksaban.

Tablica 1. Interakcija s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Terapijska skupina	Lijek iz terapijske skupine (promjena AUC-a, promjena C_{max})	Klinički komentari
Antikonvulzivi	karbamazepin	Karbamazepin smanjuje AUC i C _{max} enzitrelvira do 46 %, odnosno 38 %. Karbamazepin je snažan induktor CYP3A4, a istodobna primjena je kontraindicirana zbog potencijalnog gubitka virološkog odgovora (vidjeti dio 4.3).
	fenitoin	Fenitoin je snažan induktor CYP3A4, a istodobna primjena je kontraindicirana zbog potencijalnog gubitka virološkog odgovora (vidjeti dio 4.3).
	fenobarbital primidon	Fenobarbital i primidon su umjereni induktori CYP3A4, što može dovesti do smanjene izloženosti enzitrelviru i potencijalnog gubitka virološkog odgovora.
Antifungici	↑ itakonazol	Itrakonazol je snažan inhibitor CYP3A4 i povećava AUC i C _{max} enzitrelvira za 31 %, odnosno 24 %, što se ne smatra klinički relevantnim. Enzitrelvir inhibira CYP3A te se zbog toga očekuje povećanje koncentracije itakonazola u plazmi. Preporučuje se pažljivi nadzor zbog praćenja terapijskih učinaka i mogućih nuspojava kada se itakonazol primjenjuje istodobno s enzitrelvirom.
Lijekovi protiv gihta	↑ kolhicin	Očekuje se da će se koncentracije kolhicina povećati pri istodobnoj primjeni s enzitrelvirom zbog inhibicije CYP3A4. Istodobna primjena u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega i/ili jetre je kontraindicirana zbog mogućnosti ozbiljnih i/ili po život opasnih reakcija (vidjeti dio 4.3). Za bolesnike s normalnom funkcijom bubrega pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za kolhicin.
Antihistaminici	↑ terfenadin	Povišene koncentracije terfenadina u plazmi, što povećava rizik od ozbiljnih aritmija uzrokovanih tim lijekom. Stoga je istodobna primjena s enzitrelvirom kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Antimikobakterijski lijekovi	rifampicin	Rifampicin je snažan induktor CYP3A4, a istodobna primjena je kontraindicirana zbog potencijalnog gubitka virološkog odgovora (vidjeti dio 4.3).

Tablica 1. Interakcija s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Terapijska skupina	Lijek iz terapijske skupine (promjena AUC-a, promjena C_{max})	Klinički komentari
	↑ rifabutin	Očekuje se povećanje izloženosti rifabutinu zbog inhibicije CYP3A enzitreivirom.
Antipsihotici	↑ lurasidon ↑ pimoziđ ↑ kvetiapin	Istodobna primjena vjerojatno će rezultirati povećanim koncentracijama lurasidona, pimoziđa i kvetiapina u plazmi te je stoga kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
	↑ aripiprazol	Preporučuje se prilagodba doze aripiprazola, budući da se očekuje da će enzitreivir povećati koncentracije aripiprazola u plazmi zbog inhibicije CYP3A. Više informacija potražite u sažetku opisa svojstava lijeka za aripiprazol.
	↑ haloperidol	Enzitreivir inhibira CYP3A te se zbog toga očekuje povećanje koncentracije haloperidola u plazmi.
Antitrombotici	↑ tikagrelor	Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Agonisti beta-adrenoceptora (dugodjelujući)	↑ salmeterol	Enzitreivir inhibira CYP3A te se zbog toga očekuje izraženo povećanje koncentracije salmeterola u plazmi, što dovodi do povećanog rizika od kardiovaskularnih štetnih događaja povezanih sa salmeterolom, uključujući produljenje QT intervala, palpitacije i sinusnu tahikardiju. Stoga je potrebno izbjegavati istodobnu primjenu s enzitreivirom.
Blokatori kalcijevih kanala	↑ amlodipin ↑ felodipin ↑ nifedipin ↑ verapamil	Enzitreivir inhibira CYP3A te se zbog toga očekuje povećanje koncentracije antagonista kalcijevih kanala u plazmi. Ako se primjenjuju istodobno, bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog praćenja terapijskih učinaka i mogućih nuspojava tijekom istodobne primjene. Više informacija potražite u sažetku opisa svojstava lijeka za pojedine antagoniste kalcijevih kanala.
Srčani glikozidi	↑ digoksin (31 %, 117 %)	Ova interakcija je posljedica modifikacijskog učinka enzitreivira na P-gp-om posredovani efluks digoksina. Potrebno je pratiti razine digoksina, ako je moguće, kao i sigurnost i djelotvornost digoksina.
Kardiovaskularni lijekovi	↑ eplerenon ↑ ivabradin	Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Tablica 1. Interakcija s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Terapijska skupina	Lijek iz terapijske skupine (promjena AUC-a, promjena C_{max})	Klinički komentari
	↑ gvanfacin	Enzitrelovir inhibira CYP3A te se zbog toga očekuje povećanje koncentracije gvanfacina u plazmi. Preporučuje se prilagodba doze, pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za gvanfacin.
	↑ mavakamten	Istodobna primjena u bolesnika s fenotipom sporih CYP2C19 metabolizatora ili neodređenim CYP2C19 fenotipom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
	↑ riocigvat	Koncentracije u plazmi mogu se povećati zbog inhibicije CYP3A i P-gp-a enzitrelovrom. Istodobna primjena riocigvata s enzitrelovrom se ne preporučuje.
Kortikosteroidi	↑ budezonid ↑ ciklezonid ↑ deksametazon (247 %, 47 %) ↑ metilprednizolon	Enzitrelovir inhibira CYP3A i povećava koncentracije deksametazona u plazmi. Također se očekuje povećanje koncentracije budezonida, ciklezonida i metilprednizolona u plazmi. Preporučuje se oprez u slučaju istodobne primjene i pogledati sažetak opisa svojstava lijeka za pojedini lijek.
Pojačivači aktivnosti transmembranskog regulatora provodljivosti kod cistične fibroze	lumakaftor/ivakaftor	Lumakaftor/ivakaftor je snažan induktor CYP3A4, a istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Antireumatik koji modificira tijek bolesti	↑ metotreksat	Enzitrelovir može inhibirati OAT3 te se zbog toga očekuje povećanje koncentracije metotreksata u plazmi. Preporučuje se oprez u slučaju istodobne primjene.
Dopaminski agonisti	↑ bromokriptin	Enzitrelovir inhibira CYP3A te se zbog toga očekuje povećanje koncentracija bromokriptina u plazmi.
Ergot derivati	↑ dihidroergotamin ↑ ergotamin ↑ metilergometrin	Istodobna primjena kontraindicirana je zbog mogućnosti akutne ergotne toksičnosti koju karakterizira vazospazam i ishemija ekstremiteta i drugih tkiva, uključujući središnji živčani sustav (vidjeti dio 4.3).
Gastrointestinalni lijekovi	↑ aprepitant ↑ loperamid	Enzitrelovir inhibira CYP3A te se zbog toga očekuje povećanje koncentracije aprepitanta i loperamida u plazmi.
Lijekovi za poticanje motiliteta probavnog sustava	↑ cisaprid	Enzitrelovir može povećati koncentracije cisaprida u plazmi, što povećava rizik od ozbiljnih aritmija uzrokovanih tim lijekom, te je stoga istodobna primjena s enzitrelovrom kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Tablica 1. Interakcija s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Terapijska skupina	Lijek iz terapijske skupine (promjena AUC-a, promjena C _{max})	Klinički komentari
Biljni lijekovi (za depresiju)	gospina trava	Kontraindicirana je istodobna primjena biljnih pripravaka koji sadrže gospinu travu (<i>Hypericum perforatum</i>) i enzitrelovira zbog rizika od sniženih koncentracija enzitrelovira u plazmi i smanjenih kliničkih učinaka (vidjeti dio 4.3).
Antagonist HIV CCR5	↑ maravirok	Očekuje se da enzitrelovir povisuje razine maraviroka u plazmi zbog inhibicije CYP3A. Dodatne informacije potražite u sažetku opisa svojstava lijeka za maravirok.
Nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze HIV-a	efavirenz etravirin	Efavirenz i etravirin su umjereni induktori CYP3A4, što može dovesti do smanjene izloženosti enzitreloviru i potencijalnog gubitka virološkog odgovora.
Inhibitori HMG-CoA reductaze (statini)	↑ lovastatin ↑ simvastatin	Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
	↑ atorvastatin	Enzitrelovir inhibira CYP3A te se zbog toga očekuje povećanje koncentracije atorvastatina u plazmi (pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za atorvastatin).
	↑ rosuvastatin (65 %, 97 %)	Enzitrelovir inhibira BCRP te zbog toga povećava koncentracije rosuvastatina u plazmi (pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za rosuvastatin).
Terapije za hiperparatireoidizam	↑ cinakalcet	Enzitrelovir inhibira CYP3A te se zbog toga očekuje povećanje koncentracije cinakalceta u plazmi. Mogu biti potrebne prilagodbe doze.
Imunosupresivi	↑ voklosporin	Istodobna primjena kontraindicirana je zbog mogućnosti akutne i/ili kronične nefrotoksičnosti (vidjeti dio 4.3).
	Inhibitori kalcineurina: ↑ ciklosporin ↑ takrolimus	Enzitrelovir inhibira CYP3A te se zbog toga očekuje povećanje koncentracije ciklosporina i takrolimusa u plazmi. Istodobnu primjenu treba razmotriti samo uz pažljivo i redovito praćenje koncentracija imunosupresiva u krvi, kako bi se smanjila doza imunosupresiva u skladu s najnovijim smjernicama i kako bi se izbjegla prekomjerna izloženost i naknadni porast ozbiljnih nuspojava imunosupresiva. Važno je da se pažljivo i redovito praćenje provodi ne samo tijekom istodobne primjene s enzitrelovrom, već i nakon liječenja enzitrelovrom.

Tablica 1. Interakcija s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Terapijska skupina	Lijek iz terapijske skupine (promjena AUC-a, promjena C_{max})	Klinički komentari
	↑ everolimus ↑ sirolimus	Enzitrelovir inhibira CYP3A te se zbog toga očekuje povećanje koncentracija everolimusa i sirolimusa u plazmi. Istodobnu primjenu treba razmotriti samo uz pažljivo i redovito praćenje koncentracija imunosupresiva u krvi, kako bi se smanjila doza imunosupresiva u skladu s najnovijim smjernicama i kako bi se izbjegla prekomjerna izloženost i naknadni porast ozbiljnih nuspojava imunosupresiva. Važno je da se pažljivo i redovito praćenje provodi ne samo tijekom istodobne primjene s enzitrelovrom, već i nakon liječenja enzitrelovrom.
Inhibitori Janus kinaze (JAK)	↑ tofacitinib	Enzitrelovir inhibira CYP3A te se zbog toga očekuje povećanje koncentracija tofacitiniba u plazmi. Preporučuje se prilagodba doze tofacitiniba. Za više informacija pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za tofacitinib.
Inhibitori mikrosomalnog proteina za prijenos triglicerida (MTTP)	↑ lomitapid	Enzitrelovir inhibira CYP3A te se zbog toga očekuje povećanje koncentracije lomitapida u plazmi. Istodobna primjena je kontraindicirana zbog mogućnosti hepatotoksičnosti (vidjeti dio 4.3).
Lijekovi protiv migrene	↑ eletriptan	Enzitrelovir inhibira CYP3A te se zbog toga očekuje povećanje koncentracija eletriptana u plazmi. Enzitrelovir se ne smije koristiti s eletriptanom.
Antagonisti mineralokortikoidnih receptora	↑ finerenon	Istodobna primjena je kontraindicirana zbog mogućnosti ozbiljnih nuspojava, uključujući hiperkalemiju, hipotenziju i hiponatremiju (vidjeti dio 4.3).
Neuropsihijatrijski lijekovi	↑ kariprazin	Istodobna primjena je kontraindicirana zbog povećane izloženosti kariprazinu i njegovim aktivnim metabolitima u plazmi (vidjeti dio 4.3).
Antagonisti opioida	↑ naloksehol	Istodobna primjena je kontraindicirana zbog potencijalnih simptoma ustezanja od opioida (vidjeti dio 4.3).
PDE5 inhibitori za plućnu arterijsku hipertenziju	↑ tadalafil	Enzitrelovir inhibira CYP3A te se zbog toga očekuje povećanje koncentracije tadalafila u plazmi. Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Tablica 1. Interakcija s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Terapijska skupina	Lijek iz terapijske skupine (promjena AUC-a, promjena C_{max})	Klinički komentari
PDE5 inhibitori za erektilnu disfunkciju	↑ avanafil ↑ sildenafil ↑ tadalafil ↑ vardenafil	Enzitrelovir inhibira CYP3A te se zbog toga očekuje povećanje koncentracije avanafila, sildenafil, tadalafila i vardenafila u plazmi. Istodobna primjena s avanafilom i vardenafilom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Sedativi	↑ triazolam	Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Sedativi/hipnotici	↑ daridoreksant	Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
	↑ zopiklon	Enzitrelovir inhibira CYP3A te se zbog toga očekuje povećanje koncentracije zopiklona u plazmi. Mogu biti potrebne prilagodbe doze.
	↑ peroralni midazolam (577 %, 180 %)	Enzitrelovir inhibira CYP3A te se zbog toga povećava koncentracije midazolama u plazmi. Istodobna primjena s peroralnim midazolamom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). Potreban je oprez u slučaju istodobne primjene s parenteralnim midazolamom.
Selektivni antagonisti vazopresinskih V2-receptora	↑ tolvaptan	Enzitrelovir inhibira CYP3A te se zbog toga očekuje povećanje koncentracija tolvaptana u plazmi. Preporučuje se smanjenje doze tolvaptana u bolesnika. Za više informacija pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za tolvaptan.
Urološki lijekovi	↑ oksibutin	Enzitrelovir inhibira CYP3A te se zbog toga očekuje povećanje koncentracija oksibutina u plazmi.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u muškaraca i žena

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja enzitrelovrom i još 2 tjedna nakon posljednje doze enzitrelovira (vidjeti dio 5.2 i 5.3). Trudnoća se mora isključiti prije početka liječenja.

Trudnoća

Podaci o primjeni enzitrelovira u trudnica su ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Enzitrelovir je kontraindiciran tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3).

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se enzitrelovir u majčino mlijeko. Nekliničko ispitivanje u štakora pokazalo je da se enzitrelovir izlučuje u mlijeko (vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti rizik za dojenčce. Stoga se dojenje ne preporučuje tijekom liječenja i još 2 tjedna nakon posljednje doze enzitrelovira (vidjeti dio 5.2).

Plodnost

Učinak enzitrelovira na plodnost u ljudi nije ispitivan. Na temelju podataka iz ispitivanja na životinja, nema dokaza da enzitrelovir utječe na plodnost muškaraca ili žena (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Zokovea ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave su hipertrigliceridemija (5,4 %), glavobolja (2,7 %), proljev (1,9 %) i mučnina (1,1 %).

Najozbiljnije nuspojave su anafilaksija i anafilaktički šok (učestalost nepoznata).

Tablični popis nuspojava

Sigurnosni profil lijeka temelji se na nuspojavama prijavljenim u kliničkim ispitivanjima i spontanim prijavama. Nuspojave u tablici 2 u nastavku navedene su prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalosti se definirane na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); nepoznato (učestalost ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 2. Nuspojave

	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Učestalost nepoznata*
Poremećaji imunosnog sustava					Anafilaksija, anafilaktički šok
Poremećaji metabolizma i prehrane		Hipertrigliceridemija	Dislipidemija		
Poremećaji jetre i žuči			Hiperbilirubinemija		
Poremećaji živčanog sustava		Glavobolja			
Poremećaji probavnog sustava		Proljev, Mučnina	Povraćanje, Nelagoda u trbuhu, Dispepsija		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			Osip, Ekcem, Urtikarija, Pruritus	Osip izazvan lijekom	

*Podaci nakon stavljanja lijeka u promet

Prijavljivanje sumnji na nuspojave

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava za prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Za lijek Zokvea nema specifičnog antidota. U slučaju predoziranja treba započeti opće potporne mjere na temelju znakova i simptoma u bolesnika.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antivirusni lijekovi za sistemsku primjenu, inhibitori proteaze, ATK oznaka: J05AE16.

Mehanizam djelovanja

Enzitelvir selektivno inhibira SARS-CoV-2 3C-sličnu (3CL) proteazu, esencijalni enzim za obradu poliproteina kodiranog genom SARS-CoV-2, čime se inhibira replikacija virusa SARS-CoV-2. Vrijednost 50 %-tne inhibitorne koncentracije (engl. *50% inhibitory concentration*, IC₅₀) enzitelvira za aktivnost proteaze SARS-CoV-2 3CL iznosila je 0,0132 µmol/l.

Antivirusna aktivnost

Antivirusna aktivnost enzitelvira protiv kliničkih izolata virusa SARS-CoV-2 uključujući virusne sojeve s mutacijama proteina šiljka kao što su alfa (B.1.1.7), beta (B.1.351), gama (P.1), delta (B.1.617.2), teta (P.3), lambda (C.37), mu (B.1.621) i omikron (B.1.1.529) određena je pomoću stanica VeroE6/TMPRSS2. Vrijednost 50 %-tne učinkovite koncentracije (engl. *50% effective concentration*, EC₅₀) enzitelvira za SARS-CoV-2 bila je u rasponu od 0,20 do 0,99 µmol/l.

Supstitucije aminokiseline D48G, M49L, P52S, S144A i M49L/S144A u SARS-CoV-2 nsp5 regiji identificirane su nakon pasaže virusa u prisutnosti enzitelvira *in vitro*. Vrijednosti faktora promjene aktivnosti enzitelvira protiv rekombinantnog SARS-CoV-2 koji nosi D48G, M49L, P52S, S144A i M49L/S144A bile su 4,3; 17; 3,7; 9,2 odnosno 100.

U ispitivanju 2206T1331, 51 sudionik imao je dostupne podatke o sekvenci nsp5 nakon doziranja, od ukupno 243 sudionika s pozitivnim PCR-om nakon doziranja (središnji laboratorij), u skupini mITT (engl. *modified intention-to-treat*) populacije koja je primala enzitelvir, s 1030 sudionika. Od 51 sudionika, TEAAS-ovi (engl. *treatment-emergent amino acid substitutions*) u nsp5 uz enzitelvir otkriveni su u 19 sudionika: M49L u 10 sudionika, T25A u 4 sudionika, M49I u 3 sudionika i P52S u 3 sudionika (uključujući 1 sudionika s M49L i T25A).

Vrijednosti faktora promjene aktivnosti enzitelvira protiv rekombinantnog SARS-CoV-2 koji nosi T25A, M49I, M49L i P52S bile su 14,4; 5,3; 17 odnosno 3,7.

Definicija TEAAS-a za enzitelvir: Supstitucija aminokiseline potvrđena je u ≥ 3 sudionika koji su doživjeli aminokiselinske supstitucije nastale tijekom liječenja s učestalošću mutacije $\geq 15\%$ i $\geq 2,5$ puta (u odnosu na placebo) u udjelu sudionika s aminokiselinskom supstitucijom koja se pojavila tijekom liječenja s učestalošću mutacije $\geq 15\%$ u bilo kojoj od skupina s enzitelvirom u ITT populaciji.

Farmakodinamički učinci

Nije primijećeno produljenje QTc intervala za raspon koncentracija enzitrelovira u plazmi primjenom analize odnosa koncentracija-QTc na temelju podataka nakon jednokratnih doza enzitrelovira od 20 do 2000 mg.

Klinička djelotvornost

Ispitivanje 2206T1331

Ovo je multicentrično, dvostruko slijepo, randomizirano, placebo kontrolirano ispitivanje faze 3 za procjenu djelotvornosti i sigurnosti enzitrelovira u prevenciji simptomatske infekcije virusom SARS-CoV-2 za kućne kontakte pojedinca sa simptomatskom bolešću COVID-19 unutar 72 sata. Ispitivanje je provedeno u sljedećim zemljama: Argentina, Japan, Južna Afrika, Sjedinjene Države i Vijetnam. Podobni sudionici (12 godina i stariji) nasumično su dodijeljeni ili skupini koja je primala enzitrelovir ili skupini koja je primala placebo (1:1).

- Skupina koja je primala enzitrelovir:
Kao udarna doza, 375 mg je primijenjeno 1. dana. Nakon toga, kao doza održavanja, 125 mg je primijenjeno od 2. do 5. dana.
- Skupina koja je primala placebo:
Odgovarajući placebo primjenjivan je jedanput na dan tijekom 5 dana.

Ukupno je randomizirano 2387 sudionika, a 2041 sudionik uključen je u mITT populaciju. Populacija mITT definirana je kao svi sudionici koji su randomizirani i liječeni, a koji su imali potvrđen negativan rezultat probira SARS-CoV-2 RT-PCR-om (središnji laboratorij).

Postotak muškaraca iznosio je 43,3 % u skupini koja je primala enzitrelovir, a 38,0 % u skupini koja je primala placebo, dok je % žena iznosio 56,7 % u skupini koja je primala enzitrelovir i 62,0 % u skupini koja je primala placebo. Postotak osoba u dobi od 12 do < 18 godina iznosio je 6,2 % u skupini koja je primala enzitrelovir i 5,3 % u skupini koja je primala placebo; % osoba u dobi od 18 do 64 godine iznosio je 84,2 % u skupini koja je primala enzitrelovir i 85,8 % u skupini koja je primala placebo, a % osoba u dobi od 65 i više godina iznosio je 9,6 % u skupini koja je primala enzitrelovir i 8,9 % u skupini koja je primala placebo.

Simptomatska bolest COVID-19 definirana je kao pozitivan RT-PCR test potvrđen u središnjem laboratoriju i pojava (ili pogoršanje [povećanje rezultata za simptome u odnosu na početnu vrijednost] u slučaju već postojećih simptoma sličnih bolesti COVID-19) ≥ 1 od 14 definiranih simptoma bolesti COVID-19 tijekom najmanje 48 sati.

Primarna mjera ishoda, udio sudionika sa simptomatskom bolešću COVID-19 do 10. dana (95 % CI) u mITT populaciji bio je 2,9 % (30/1030; 95 % CI: 1,97 %, 4,13 %) u skupini koja je primala enzitrelovir i 9,0 % (91/1011; 95 % CI: 7,31 %, 10,94 %) u skupini koja je primala placebo. Omjer rizika simptomatske bolesti COVID-19 u sudionika randomiziranih na enzitrelovir u usporedbi sa sudionicima koji su randomizirani na placebo bio je 0,33 (0,22; 0,49) ($p < 0,0001$).

U neprilagođenoj deskriptivnoj analizi podskupina prema zemljopisnoj regiji, simptomatski COVID-19 do 10. dana zabilježen je u 11 od 266 sudionika (4,1 %; 95 % CI: 2,08 %, 7,28 %) u skupini koja je primala enzitrelovir i u 62 od 270 sudionika (23,0 %; 95 % CI: 18,08 %, 28,45 %) u skupini koja je primala placebo u Japanu, što odgovara omjeru rizika od 0,18 (95 % CI: 0,10; 0,33). U Sjevernoj Americi simptomatski COVID-19 do 10. dana zabilježen je u 15 od 692 sudionika (2,2 %; 95 % CI: 1,22 %, 3,55 %) u skupini koja je primala enzitrelovir i u 25 od 683 sudionika (3,7 %; 95 % CI: 2,38 %, 5,36 %) u skupini koja je primala placebo, što odgovara omjeru rizika od 0,60 (95 % CI: 0,32; 1,12). U podskupini Ostatak svijeta (Argentina, Južnoafrička Republika i Vijetnam) simptomatski COVID-19 do 10. dana zabilježen je u 4 od 72 sudionika (5,6 %; 95 % CI: 1,53 %, 13,62 %) u skupini koja je primala enzitrelovir i u 4 od 58 sudionika (6,9 %; 95 % CI: 1,91 %, 16,73 %) u skupini koja je primala placebo, što odgovara omjeru rizika od 0,84 (95 % CI: 0,27, 2,61).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Zokovea u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za postekspozicijsku profilaksu bolesti COVID-19 (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene enzitelvira jedanput na dan s udarnom dozom od 375 mg 1. dana i dozom održavanja od 125 mg od 2. do 5. dana, geometrijska sredina (CV%) za $C_{\max}$ i $AUC_{0-\tau}$ enzitelvira 1. dana bila je 19,7 (21,1 %) $\mu\text{g/ml}$, odnosno 325,0 (15,7 %) $\mu\text{g}\cdot\text{sat/ml}$, a 5. dana bila je 24,8 (13,4 %) $\mu\text{g/ml}$, odnosno 475,5 (15,0 %) $\mu\text{g}\cdot\text{sat/ml}$. Medijan vremena do $C_{\max}$ ($T_{\max}$) iznosi od 2,75 do 3,25 sati. Apsolutna bioraspoloživost enzitelvira nije utvrđena.

Učinak hrane na peroralnu apsorpciju

U zdravih odraslih osoba koje su primile jednokratnu peroralnu dozu enzitelvira od 375 mg u stanju nakon obroka (nakon doručka s visokim sadržajem masti i kalorija), AUC se povećao za oko 25 %, a medijan $T_{\max}$ bio je odgođen s 2,50 sati (u stanju natašte) na 6,00 sati (u stanju nakon obroka), ali nije utjecao na $C_{\max}$ enzitelvira. Nije bilo klinički značajne razlike u izloženosti enzitelviru između stanja natašte i stanja nakon obroka, iako je $T_{\max}$ odgođen u stanju nakon obroka u usporedbi sa stanjem natašte.

Distribucija

Omjer vezanja za proteine u ljudskom serumu je 97,7 % do 98,7 %.

Geometrijska srednja vrijednost prividnog volumena distribucije u terminalnoj fazi eliminacije iznosila je od 13,5 do 20,6 l nakon jednokratne peroralne primjene enzitelvira (suspencija) u dozi od 20 do 2000 mg natašte u zdravih odraslih japanskih sudionika muškog spola.

Biotransformacija

U *in vitro* ispitivanju otkriveno je da je više enzima CYP uključujući CYP3A pridonijelo stvaranju enzitelvirtriazol N-dezmetila.

Kada se enzitelvir peroralno primjenjivao s jednom dozom natašte za zdrave odrasle, uglavnom nepromijenjeni enzitelvir otkriven je u plazmi, a klorirani metabolit enzitelvira otkriven je kao metabolit u plazmi. U urinu su opaženi manji metaboliti (enzitelvirtriazol N-dezmetil, enzitelvirindazol N-dezmetil i nepoznati metabolit 1) i u stolici (N-deindazolirani oblik enzitelvira, enzitelvirtriazol N-dezmetil, enzitelvirindazol N-dezmetil, enzitelvir 3-indazolinon, enzitelvirindazol 4-Cl i drugi nepoznati metabolit 2).

Eliminacija

Većina eliminacije enzitelvira je putem žuči uz određeni doprinos eliminacija putem bubrega. Nakon primjene [^{14}C]-enzitelvira (suspencija) peroralno u dozi od 375 mg zdravim sudionicima, približno 65 % i 26 % enzitelvira pronađeno je u stolici i urinu. Nepromijenjeni enzitelvir uglavnom je otkriven u plazmi, što je približno 90 % ukupne radioaktivnosti u plazmi.

Nakon peroralne primjene enzitelvira jedanput na dan s udarnom dozom od 375 mg 1. dana i dozom održavanja od 125 mg od 2. do 5. dana, geometrijska sredina terminalnog poluvijeka eliminacije 5. dana bila je 58 sati.

Linearnost/nelinearnost

Enzitelvir je pokazao gotovo linearnu farmakokinetiku u stanju natašte unutar raspona doza od 20 mg do 2000 mg (suspenzija) u zdravih odraslih dobrovoljaca.

Posebne populacije

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi nisu uočene klinički značajne razlike u farmakokinetici enzitelvira na temelju dobi (od 12 do 91 godine), spola ili rasnog/etničkog podrijetla.

Starije osobe

Izloženost u starijih sudionika u dobi ≥ 65 godina bila je usporediva s izloženosti u zdravih odraslih sudionika.

Tjelesna težina

Postojala je tendencija prema većoj izloženosti kod manje tjelesne težine, ali to se nije smatralo klinički relevantnim.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetička ispitivanja nisu provedena s enzitelvirom u dojenčadi i djece mlađe od 12 godina (vidjeti dio 4.2).

Adolescenti koji su primali enzitelvir težili su od 32 kg do 112 kg. Farmakokinetičke analize potvrdile su da je izloženost enzitelviru u adolescenata usporediva s onom u odraslih.

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetička ispitivanja provedena su s enzitelvirom u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. U usporedbi sa zdravim kontrolnim ispitanicima bez oštećenja funkcije bubrega, $C_{\max}$ i $AUC_{\inf}$ enzitelvira povećao se 1,32 odnosno 1,44 puta u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega, 1,33 odnosno 1,49 puta u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega, odnosno 1,11 odnosno 1,60 puta u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije bubrega nema klinički značajan učinak na farmakokinetiku enzitelvira (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetička ispitivanja provedena su s enzitelvirom u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre.

Vrijednosti $C_{\max}$ i $AUC_{\inf}$ enzitelvira u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre iznosile su 0,89 odnosno 1,03 puta vrijednosti u zdravih kontrolnih ispitanika bez oštećenja funkcije jetre, a u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre 0,74 odnosno 0,87 puta vrijednosti u zdravih kontrolnih ispitanika bez oštećenja funkcije jetre. Prema tome, blago i umjereno oštećenje jetrene funkcije nema klinički značajan učinak na farmakokinetiku enzitelvira (vidjeti dio 4.2).

Farmakokinetička ispitivanja nisu provedena s enzitelvirom u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti.

Na temelju rezultata nekliničkih ispitivanja opće toksičnosti, štetni učinci enzitelvira uključuju smanjen unos hrane, snižene parametre eritrocita, upalne promjene u više organa, smanjen broj trombocita i povraćanje. Nalazi se opažaju pri izloženosti 2 do 3 puta većoj od izloženosti pri kliničkim dozama. U ispitivanju peroralne toksičnosti kod majmuna u trajanju od 2 i 4 tjedna,

infiltracija upalnim stanicama, uglavnom mononuklearnim stanicama, opažena je u portalnoj veni jetre, žučnom mjehuru, plućima/bronhima pri dozi koja iznosi $\geq 8,0$ puta vrijednosti doze kod kliničke izloženosti.

Nisu provedena ispitivanja karcinogenosti s enzitrelvirom.

Enzitrelvir nije utjecao na plodnost mužjaka i ženki te na rani razvoj embrija u štakora pri dozama koje su iznosile do 8,2 - 10 puta vrijednosti doze kod kliničke izloženosti.

U ispitivanju embriofetalnog razvoja u štakora, enzitrelvir nije inducirao malformacije ni embriofetalnu smrtnost do doze ekvivalentne 6,6 puta vrijednosti doze kod kliničke izloženosti. Međutim, nizak unos hrane i niska tjelesna težina u majki štakorica te mala retardacija fetalnog rasta i visoka učestalost kratkih supernumerarnih rebra zabilježeni su pri dozi od 1000 mg/kg/dan, što je ekvivalentno dozi 6,6 puta većoj od doze kod kliničke izloženosti.

U ispitivanju embriofetalnog razvoja u kunića, enzitrelvir je inducirao embriofetalnu smrtnost ili malformaciju s teškom toksičnošću za majku kod kontinuirane primjene u dozama koje su 5,0 odnosno 7,4 puta veće od doze kod kliničke izloženosti, tijekom organogeneze kunića. Promjene primijećene pri dozama koje su 5,0 odnosno 7,4 puta veće od doze kod kliničke izloženosti bile su malformacije aksijalnog kostura, promjene povezane s malformacijama kralježaka kao što su skeletne varijacije torakalnog centra i kratki rep te visoke frekvencije potpunog supernumerarnog rebra i/ili supernumerarnog lumbalnog kralješka kao skeletne varijacije. Osim toga, pobačaj povezan s maternalnom toksičnošću opažen je u 1 majke štakorice pri dozama koje odgovaraju dozi 5,0 puta većoj od doze kod kliničke izloženosti.

U prenatalnom i postnatalnom razvojnom ispitivanju i ispitivanju majčinskog funkcioniranja u štakora primijećeno je smanjenje stope preživljavanja 4. dana nakon rođenja i zaostajanje u rastu u mladunaca pri dozi 6,6 puta većoj od doze kod kliničke izloženosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Manitol (E421)
Karmelozanatrij, umrežena (E468)
Hidroksipropilceluloza (E463)
Silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E551)
Celuloza, mikrokristalična (E460)
Magnezijev stearat (E470b)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/PCTFE blisteri s aluminijskom folijom.

Kutija sadrži blister s ukupno 7 tableta.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/26/2062/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Shionogi B.V.
Herengracht 464
Amsterdam
1017 CA
Nizozemska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Zokovea 125 mg tablete
enzitrelvir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži enzitrelvir fumaratnu kiselinu u količini koja odgovara 125 mg enzitrelvira.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Tableta

7 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta.

Nemojte žvakati, lomiti ili drobiti.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. ROK VALJANOSTI

EXP

8. POSEBNE MJERE ČUVANJA**9. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

10. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

11. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/26/2062/001

12. BROJ SERIJE

Lot

13. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Zokovea 125 mg tablete

14. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

15. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Zokovea 125 mg tablete
enzitrelvir

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Shionogi i logotip tvrtke

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Zokovea 125 mg tablete enzitrelvir

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Zokovea i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Zokovea
3. Kako uzimati lijek Zokovea
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Zokovea
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Zokovea i za što se koristi

Zokovea sadrži djelatnu tvar enzitrelvir. To je lijek koji pomaže u borbi protiv virusne infekcije u cijelom tijelu. Ovo je antivirusni lijek koji se kod odraslih osoba i adolescenata u dobi od 12 godina i starijih koristi za sprječavanje bolesti COVID-19 nakon izlaganja virusu SARS-CoV-2 koji uzrokuje bolest.

Bolest COVID-19 uzrokovana je virusom koji se naziva koronavirus. Zokovea zaustavlja umnožavanje virusa u stanicama, što posljedično zaustavlja umnožavanje virusa u tijelu. To može pomoći Vašem tijelu da prevlada infekciju virusom i može spriječiti razvoj teške bolesti.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Zokovea

Nemojte uzimati lijek Zokovea ako:

- ste alergični na enzitrelvir ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ste trudni.
- koristite bilo koji od sljedećih lijekova jer njihovo istovremeno uzimanje s lijekom Zokovea može uzrokovati ozbiljne ili po život opasne nuspojave ili utjecati na **djelovanje** lijeka Zokovea:
 - kinidin, dronaderon, ranolazin (za nepravilan srčani ritam)
 - kolhicin (za giht)
 - pimozyd (za liječenje ozbiljnih tikova)
 - lurasidon, kariprazin (za shizofreniju)
 - kvetiapin (za bipolarni poremećaj)
 - tikagrelor (za sprječavanje krvnih ugrušaka)
 - eplerenon, ivabradin, mavakamten (za srčane probleme)
 - dihidroergotamin, ergotamin, metilergometrin (za glavobolje)

- voklosporin (za supresiju imunosnog sustava)
- simvastatin, lomitapid i lovastatin (za visoki kolesterol)
- finerenon (za kroničnu bolest bubrega)
- tadalafil (za plućnu arterijsku hipertenziju)
- triazolam, midazolam koji se uzima na usta i daridoreksant (za probleme sa spavanjem)
- venetoklaks, apalutamid, enzalutamid i mitotan (za rak)
- karbamazepin i fenitoin (za epilepsiju)
- rifampicin (za neke ozbiljne infekcije, uključujući tuberkulozu)
- lumakaftor i ivakaftor (za cističnu fibrozu)
- gospina trava (*Hypericum perforatum*, biljni lijek za depresiju i tjeskobu)
- terfenadin (antihistaminik)
- naloksegol i cisaprid (za zatvor)
- avanafil i vardenafil (za erektilnu disfunkciju u muškaraca)

Upozorenja i mjere opreza

Alergijske reakcije

Alergijske reakcije, uključujući teške alergijske reakcije (poznate kao „anafilaksija”), mogu se pojaviti kod osoba koje uzimaju lijek Zokovea - čak i nakon samo 1 doze.

Bolest jetre

Obavijestite svog liječnika ako imate ili ste imali bolest jetre.

Djeca i adolescenti

Nemojte davati lijek Zokovea djeci mlađoj od 12 godina jer ovaj lijek nije ispitivan u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Zokovea

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući i one koji se koriste za:

Bolesti krvi i srca (kardiovaskularne bolesti):

- nejednake otkucaje srca, kao što je dizopiramid
- povišeni krvni tlak, kao što su amlodipin, nifedipin, felodipin, verapamil
- probleme sa srcem, kao što su gvanfacin, riocigvat, digoksin
- visok kolesterol u krvi, kao što su atorvastatin, rosuvastatin

Zarazne bolesti:

- infekcije, kao što su eritromicin, rifabutin (antibiotici)
- gljivične infekcije, kao što je itrakonazol (antifungici)
- HIV infekciju, kao što su maravirok, efavirenz, etravirin

Stanja mentalnog zdravlja

- mentalne poremećaje ili poremećaje raspoloženja, kao što su haloperidol, aripiprazol
- psihozu, kao što je bromokriptin (agonist dopaminskih receptora)
- stres, kao što su zopiklon, midazolam koji se ne uzima na usta (sedativi i hipnotici)

Upalne bolesti

- upale, kao što su budezonid, ciklezonid, deksametazon, metilprednizolon (steroidi i kortikosteroidi)
- reumatoidni artritis, psorijatični artritis, ankilozantni spondilitis ili ulcerozni kolitis, kao što su tofacitinib, metotreksat

Druge bolesti

- tešku bol, kao što su fentanil, oksikodon, metadon, buprenorfin

- probleme s plućima, kao što je salmeterol
- bolest bubrega, kao što je cinakalcet, tolvaptan
- probavne probleme, kao što su aprepitant, loperamid
- preaktivan mjehur, kao što su tolterodin, oksibutinin
- erektilnu disfunkciju (također poznatu kao impotencija), kao što su sildenafil, tadalafil
- karcinom, kao što su docetaksel, temsirolimus, gefitinib, dasatinib, erlotinib, lapatinib, bortezomib, imatinib, sunitinib, bosutinib, kabazitaksel, krizotinib, panobinostat, ponatinib, ruksilotinib, aksitinib, nilotinib, irinotekan, vinkristin, vinblastin, ibrutinib, neratinib
- autoimune bolesti ili transplantaciju organa, kao što su ciklosporin, takrolimus, everolimus, sirolimus
- epilepsiju (napadaje), kao što su fenobarbital, primidon
- glavobolje, kao što je eletriptan
- razrjeđivanje krvi (antikoagulansi), kao što su varfarin, apiksaban, cilostazol, dabigatran, rivaroksaban
- benignu hiperplaziju prostate, kao što su alfuzosin, silodozin

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Mnogi lijekovi stupaju u interakciju s enzitrelvirom. **Vodite popis lijekova koje uzimate** kako biste ga pokazali liječniku i ljekarniku.

Nemojte početi uzimati novi lijek ako niste prethodno o tome obavijestili svog liječnika ili ljekarnika, oni Vam mogu reći je li sigurno uzimati lijek Zokovea s drugim lijekovima.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Nemojte uzimati lijek Zokovea ako ste trudni.

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju (metode kontrole začeća) tijekom liječenja enzitrelvirom i još dva tjedna nakon posljednje doze enzitrelvira. Trudnoću treba isključiti prije početka liječenja.

Ne smijete dobiti dok uzimate lijek Zokovea i još 2 tjedna nakon prestanka uzimanja lijeka Zokovea, kao mjera opreza. To je zato što nema podataka o primjeni lijeka Zokovea tijekom dojenja i nije poznato izlučuje li se lijek u majčino mlijeko.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ne očekuje se utjecaj lijeka Zokovea na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Zokovea sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati lijek Zokovea

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza

Liječenje traje 5 dana.

Preporučena doza je:

- 1. dan: uzmite 3 tablete u isto vrijeme (ukupna doza od 375 mg)
- 2., 3., 4. i 5. dan: uzmite 1 tabletu na dan (125 mg)

Kako uzimati

Lijek Zokovea treba uzeti što je prije moguće i unutar 72 sata nakon bliskog kontakta s osobom koja ima COVID-19.

Zokovea se može uzimati s hranom ili bez nje:

- Progutajte cijele tablete s vodom.
- Nemojte žvakati, lomiti ili drobiti tablete.

Ako uzmete više lijeka Zokovea nego što ste trebali

Ako uzmete previše lijeka Zokovea, odmah nazovite svog liječnika ili ljekarnika, ili odmah otidite u najbližu bolničku hitnu službu.

Ako ste zaboravili uzeti lijek Zokovea

Ako zaboravite uzeti dozu, uzmite je čim se sjetite. Međutim, ako je uskoro vrijeme za sljedeću dozu, preskočite propuštenu dozu i uzmite sljedeću normalnu dozu u predviđeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati lijek Zokovea

Čak i ako se osjećate bolje, nemojte prestati uzimati ovaj lijek bez razgovora s liječnikom. Međutim, trebate prestati uzimati ovaj lijek ako imate znakove ozbiljne alergijske reakcije, kao što je navedeno u dijelu 4. upute o lijeku.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave:

Prestanite uzimati lijek Zokovea i **odmah** se obratite liječniku ili otidite u najbližu hitnu službu ako iskusite neki od sljedećih simptoma:

Znakovi ozbiljne alergijske reakcije (učestalost nepoznata)

- poteškoće s gutanjem ili disanjem
- oticanje jezika, usta i lica
- stezanje u grlu
- promukao glas
- svrbež
- kožni osip.

Ostale nuspojave:

Razgovarajte sa svojim liječnikom ako primijetite neku od sljedećih nuspojava:

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- glavobolja
- proljev
- mučnina
- povišene razine određenih masnoća u krvi (lipida) koje se nazivaju trigliceridi

Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- povišene razine tvari koju proizvodi jetra (bilirubina) u krvi
- povraćanje
- nelagoda u trbuhu (abdomenu)
- probavne smetnje (dispepsija)
- kožni osip
- ekcem
- osip koji svrbi (urtikarija)
- svrbež kože (pruritus)

Rijetke (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- kožna alergija kao osip, crvenilo i male izdignute kvržice (erupcija izazvana lijekovima)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Zokovea

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji ili blisteru iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Zokovea sadrži

Djelatna tvar je enzitrelvir. Jedna tableta sadrži enzitrelvir fumaratnu kiselinu u količini koja odgovara 125 mg enzitrelvira.

Druge pomoćne tvari su manitol (E421), umrežena karmelozanatrij (E468), hidroksipropilceluloza (E463), bezvodni, koloidni silicijev dioksid, (E551), mikrokristalična celuloza (E460) i magnezijev stearat (E470b).

Kako lijek Zokovea izgleda i sadržaj pakiranja

Okrugle tablete promjera otprilike 9 mm, bijele do svijetložuto bijele boje, s utisnutim logotipom tvrtke i „711” na jednoj strani te „125” na drugoj strani.

Zokovea je pakirana u kartonsku kutiju koja sadrži blister od PVC/PCTFE plastike, s ukupno 7 tableta.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>