

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zokovea 125 mg tabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

125 mg enszitrelvirnek megfelelő enszitrelvir-fumarátot tartalmaz tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Tabletta.

Fehér vagy sárgásfehér színű, körülbelül 9 mm átmérőjű, kerek tabletta, egyik oldalán logóval és „711”, a másik oldalán „125” mélynyomású jelöléssel ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Zokovea javallott COVID-19 posztexpozíciós profilaxisára felnőtteknél és 12 éves vagy annál idősebb gyermekeknél és serdülőknél.

A Zokovea-t a hivatalos ajánlásoknak megfelelően kell alkalmazni.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Felnőttek és 12 éves vagy idősebb gyermekek és serdülők

A 12 éves vagy annál idősebb betegek javasolt adagja az 1. napon egyszeri 375 mg enszitrelvir szájon át, majd a 2. naptól az 5. napig naponta egyszer 125 mg, így összesen 5 napon át alkalmazva.

A kezelést a SARS-CoV-2-fertőzött személlyel történt szoros érintkezést követően a lehető leghamarabb (és az érintkezéstől számított 72 órán belül) ajánlott elkezdni (lásd 5.1 pont).

Kihagyott dózis

Kihagyott dózis esetén a betegnek a lehető leghamarabb pótolnia kell azt, majd folytatni a kezelést az eredeti adagolási rend szerint. Ha már majdnem elérkezett a következő dózis bevételének ideje, a beteg ne vegye be a kihagyott dózist, hanem az eredeti adagolási rend szerinti időpontban vegye be a soron következő dózist. A beteg nem alkalmazhat kétszeres adagot az elfelejtett dózis pótlására.

Különleges betegcsoportok

Májkárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodás esetén nem szükséges a dózis módosítása. A Zokovea alkalmazása súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem javasolt (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem szükséges a dózis módosítása (lásd 5.2 pont).

Idősek

A 65 éves vagy idősebb betegeknél nem szükséges a dózis módosítása (lásd 5.2 pont).

Gyermekek

A Zokovea biztonságosságát és hatásosságát 12 évesnél fiatalabb gyermekek esetében eddig nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

Ez a gyógyszer bevehető étkezés közben vagy attól függetlenül (lásd 5.2 pont). A tablettákat egészben, vízzel kell lenyelni, nem szabad szétrágni, félbe törni vagy összetörni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Terhes nőknél való alkalmazás (lásd 4.4 és 4.6 pont).

Az alábbiakban felsorolt gyógyszerek példaként szolgálnak, és nem tekinthetők az enszitrelevir alkalmazása mellett ellenjavallt gyógyszerek teljes listájának.

Olyan gyógyszerek, amelyek clearance-e nagymértékben függ a CYP3A-enzimtől, és amelyek megemelkedett plazmakoncentrációja súlyos és/vagy életveszélyes reakciókkal jár:

- Antianginás szerek: ranolazin
- Antiarrhythmás szerek: dronedaron, kinidin;
- Daganatellenes szerek: venetoklax (az adás megkezdésekor és a dózisemelés fázisában, krónikus lymphocytás leukaemiában/kissejtes lymphocytás lymphomában szenvedő betegeknél);
- Köszvényellenes szerek: kolchicin (vese- és/vagy májkárosodásban szenvedő betegeknél);
- Antihisztaminok: terfenadin;
- Antipszichotikumok: lurazidon, pimoqid, kvetiapin;
- Trombózis kezelésére használatos szerek: tikagrelor;
- A cardiovascularis rendszer gyógyszerei: eplerenon, ivabradin;
- Szívmiozin-inhibitor: mavakamtén (a gyengén metabolizáló CYP2C19-fenotípusú vagy nem meghatározott CYP2C19-fenotípusú betegeknél);
- Ergot-származékok: dihidroergotamin, ergotamin, metilergometrin;
- A gastrointestinalis motilitásra ható szerek: ciszaprid;
- Immunszuppresszánsok: voklosporin;
- Lipidszintet módosító szerek: szimvasztatin, lovasztatin, lomitapid;
- Mineralokortikoidreceptor-antagonisták: finerenon;
- Neuropszichiátriai szerek: kariprazin;
- Opioid antagonisták: naloxegol;
- PDE5-inhibitorok: pulmonalis arteriális hypertonia (PAH) kezelésére alkalmazott avanafil, tadalafil; vardenafil;
- Nyugtató-/altatószerek: daridorexant, orális midazolám, triazolám.

Az enszitrelevir hosszú felezési ideje és időfüggő hatásmechanizmusa miatt a CYP3A-ra gyakorolt enzimgátló hatás az enszitrelevir-kezelés befejezése után 1–2 hétig fennmaradhat.

Olyan gyógyszerek, amelyek erős CYP3A-induktorok, és amelyek alkalmazása esetén az enszitrelovir plazmakoncentrációjának jelentős csökkenése a virológiai válasz potenciális elvesztésével és rezisztencia esetleges kialakulásával járhat:

- Antibiotikumok: rifampicin;
- Daganatellenes szerek: apalutamid, enzalutamid, mitotán;
- Antikonvulzív szerek: karbamazepin, fenitoin;
- Cisztás fibrózis transzmembrán konduktancia szabályozó potenciátorok: lumakافتor/ivakافتor;
- Gyógynövénykészítmények: közöséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*).

A Zokovea-kezelést nem szabad az erős CYP3A-induktorok alkalmazásának abbahagyása után azonnal elkezdni, mivel a megelőzőleg abbahagyott CYP3A-induktor hatásának megszűnése elhúzódó (lásd 4.5 pont).

Javasolt a multidiszciplináris (vagyis orvosok és klinikai gyógyszerészek bevonásával) történő mérlegelés arra vonatkozóan, hogy mi a Zokovea-kezelés megkezdésének megfelelő időpontja. Ehhez figyelembe kell venni a nemrég abbahagyott CYP3A-induktor elhúzódó hatását, ugyanakkor azt is, hogy a Zokovea alkalmazását a SARS-CoV-2-fertőzött személlyel való szoros érintkezéstől számított 72 órán belül el kell kezdeni. (lásd 4.2 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Fogamzóképes nők

Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk. A kezelés megkezdése előtt ki kell zárni a terhességet (lásd 4.3 és 4.6 pont).

Gyógyszerkölcsönhatások

Mivel az enszitrelovir kölcsönhatásba léphet CYP3A-induktorokkal, illetve olyan gyógyszerekkel, amelyek a CYP3A, a P-gp vagy a BCRP szubsztrátjai, a Zokovea felírásakor az egyidejűleg alkalmazott gyógyszereket gondosan értékelni kell (lásd 4.3 és 4.5 pont).

Túlérzékenységi reakciók

Az enszitrelovir alkalmazásával összefüggésben anaphylaxiáról és anaphylaxiás sokkról számoltak be (lásd 4.8 pont). Klinikailag jelentős anaphylaxia jeleinek és tüneteinek fellépése esetén a kezelést azonnal abba kell hagyni, és meg kell kezdeni a megfelelő gyógyszeres és/vagy szupportív kezelést.

Súlyos májkárosodás

Súlyos májkárosodásban szenvedő betegekről nem állnak rendelkezésre farmakokinetikai és klinikai adatok. Ezért a Zokovea alkalmazása nem javasolt súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél.

Ismert hatású segédanyagok

Nátrium

Az enszitrelovir kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Más gyógyszerek hatása az enszitrelovirre

Az enszitrelovir a CYP3A, a P-gp és a BCRP szubsztrátja.

CYP-indukció

Az erős CYP3A-induktor karbamazepin (naponta kétszer 100 mg [1–3. nap], naponta kétszer 200 mg [4–6. nap], naponta kétszer 300 mg [7–18. nap]) 46%-kal csökkentette az enszitreivir AUC-értékét.

Egy közepesen erős induktor hatása várhatóan kisebb lesz, de a klinikailag releváns hatás nem zárható ki.

Ezért az enszitreivir és a CYP3A-t indukáló gyógyszerek egyidejű alkalmazása csökkentheti az enszitreivir plazmakoncentrációját, és mérsékelheti a terápiás hatását.

Az erős CYP3A-induktorok és az enszitreivir egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont), a közepesen erős CYP3A-induktorok és az enszitreivir egyidejű alkalmazása pedig nem javasolt, amennyiben mégis szükséges, a felíró orvosnak tisztában kell lennie azzal, hogy ez az enszitreivir-expozíció csökkenéséhez és a virológiai válasz potenciális elvesztéséhez vezethet.

CYP-gátlás

Az erős CYP3A-gátló itraconazol (az 1. napon kétszer 200 mg, majd naponta egyszer 200 mg) 1,31-szorosára növelte az enszitreivir AUC-értékét. Ezt nem tekintik klinikailag jelentősnek, és az enszitreivir alkalmazható egyidejűleg CYP3A-gátlókkal. Mivel az itraconazol egyben P-gp- és BCRP-inhibitor is, az enszitreivir ezen transzporterek inhibitoraival együtt is alkalmazható.

Az enszitreivir hatásai más gyógyszerekre

Az enszitreivir egy erős CYP3A4-inhibitor.

CYP3A4-szubsztrátok

A Zokovea egy erős CYP3A-gátló, mivel a 375/125 mg-os dózisban alkalmazott enszitreivir a midazolám $C_{\max}$ -értékét 2,80-szorosára, AUC-értékét pedig 6,77-szorosára növelte, és növeli az elsősorban a CYP3A által metabolizált gyógyszerek plazmakoncentrációját. Az enszitreivir olyan gyógyszerekkel történő egyidejű alkalmazása, amelyek clearance-e nagymértékben függ a CYP3A-tól, és amelyeknél az emelkedett plazmakoncentráció súlyos és/vagy életveszélyes eseményekkel állhat összefüggésben, ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Olyan egyéb CYP3A-szubsztrátok egyidejű alkalmazása, amelyek potenciálisan jelentős kölcsönhatásokat okozhatnak (lásd 1. táblázat), csak akkor mérlegelhető, ha az előnyök meghaladják a kockázatokat.

P-glikoprotein-szubsztrátok

Az enszitreivir (egyszeri 500 mg-os dózis) a P-gp-szubsztrát digoxin $C_{\max}$ -értékét 2,17-szorosára, $AUC_{0-\infty}$ -értékét pedig 1,31-szorosára növelte, így az enszitreivir a P-gp inhibitora. Körültekintően kell eljárni szűk terápiás indexű, érzékeny P-gp-szubsztrátokkal (pl. digoxin, dabigatrán) történő egyidejű kezelés során. Szoros gyógyszerbiztonsági és -hatásossági monitorozás szükséges, és ennek megfelelően szükség lehet a dózis módosítására.

BCRP-szubsztrátok

Az enszitreivir (egyszeri 500 mg-os dózis) a BCRP-szubsztrát rozuvasztatin $C_{\max}$ -értékét 1,97-szeresére, $AUC_{0-\infty}$ -értékét pedig 1,65-szorosára növelte, így az enszitreivir a BCRP inhibitora. Körültekintően kell eljárni szűk terápiás indexű, érzékeny BCRP-szubsztrátokkal történő egyidejű kezelés során.

OAT3-szubsztrátok

In vitro vizsgálatok alapján az enszitreivir klinikailag releváns koncentrációkban alkalmazva potenciálisan gátolhatja az OAT3-at. *In vivo* vizsgálatot nem végeztek. Körültekintően kell eljárni, ha szűk terápiás indexű OAT3-szubsztrátokat (pl. metotrexátot) adnak egyidejűleg.

Szájon át szedhető fogamzásgátlók

Vizsgálták az enszitreivir klinikai dózisének hatását a szájon át szedhető, kombinált fogamzásgátlók (etinil-ösztadiol és drospirenon) farmakokinetikájára. Az enszitreivir nem befolyásolta az etinil-

ösztadiol farmakokinetikáját, a drospirenon AUC-értékét pedig 1,81-szeresére növelte. Ezt nem tekintik klinikailag jelentősnek.

Kortikoszteroidok

Vizsgálták az enszitrelevir (az 1. napon 750 mg, a 2–5. napon 250 mg) hatását a dexametazon és a prednizolon (mindkettő CYP3A4-szubsztrát) farmakokinetikájára. A dexametazon-expozíció növekedett az enszitrelevirrel történő egyidejű alkalmazás során. Ez a hatás az enszitrelevir utolsó adagját követően idővel csökkent. A dexametazon C_{max} -, illetve AUC_{0-inf} -értéke az 5. napon 1,47-szorosára, illetve 3,47-szorosára, a 9. napon 1,24-szorosára, illetve 2,38-szorosára, a 14. napon pedig (az utolsó enszitrelevir dózis után 10 nappal) 1,17-szorosára, illetve 1,58-szorosára nőtt a dexametazon önmagában történő, egyszeri dózisú alkalmazását követő értékekhez képest. A dexametazonnal történő egyidejű kezelés során óvatosság ajánlott. Az enszitrelevir alkalmazásának nem volt klinikailag jelentős hatása a prednizolon farmakokinetikájára.

CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 vagy CYP2C19 szubsztrátjai

Az enszitrelevirrel végzett *in vitro* vizsgálatok gátló hatást mutattak a CYP2C8-ra és induktív hatást a CYP2B6-ra, a CYP2C8-ra, a CYP2C9-re és a CYP2C19-re. *In vivo* vizsgálatokat nem végeztek. Az enszitrelevir csökkentheti a CYP2B6- (például bupropion), a CYP2C9- (például S-warfarin) és a CYP2C19-szubsztrátok (például omeprazol) expozícióját. Ezenkívül az enszitrelevir növelheti vagy csökkentheti a CYP2C8-szubsztrátok (például repaglinid) expozícióját.

Az 1. táblázatban felsorolt gyógyszerek listája útmutatóként szolgál, és nem tekinthető az enszitrelevir készítmény alkalmazásakor ellenjavallt vagy azzal kölcsönhatásba lépő gyógyszerek teljes listájának.

1. táblázat Egyéb gyógyszerekkel való kölcsönhatások és a kölcsönhatás egyéb formái

Gyógyszercsoport	A csoporthoz tartozó gyógyszer (AUC-érték változása, C_{max}-érték változása)	Klinikai megjegyzések
Alfa ₁ -adrenoreceptor antagonisták	↑ alfuzozin	Az enszitretilvirrel történő egyidejű alkalmazás nem javasolt, mivel az alfuzozin vérszintje megemelkedhet.
Alfa-adrenerg receptor antagonisták	↑ szilodozin	Az enszitretilvirrel történő egyidejű alkalmazás nem javasolt, mivel a szilodozin vérszintje megemelkedhet.
Analgetikumok (narkotikum)	↑ buprenorfin ↑ fentanil ↑ metadon ↑ oxikodon	Az enszitretilvir gátolja a CYP3A-t, és ennek következtében várhatóan növeli ezeknek a narkotikus analgetikumoknak a plazmakoncentrációit. Ha az enszitretilvirrel való egyidejű alkalmazás szükséges, megfontolandó a felsorolt narkotikus analgetikumok dózisának csökkentése, és szorosan monitorozni kell a terápiás hatásokat és a mellékhatásokat (beleértve a légzésdepressziót is). További információk az adott gyógyszer alkalmazási előírásában találhatóak.
Antianginás szer	↑ ranolazin	Az egyidejű alkalmazás valószínűleg növeli a ranolazin plazmakoncentrációját, ezért ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Antiaritmiás szerek	↑ dronedaron ↑ kinidin	Az egyidejű alkalmazás valószínűleg növeli a dronedaron és kinidin plazmakoncentrációját, ezért ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
	↑ dizopiramid	Az enszitretilvir növelheti a dizopiramid plazmakoncentrációját, ami a nemkívánatos események, például a szívritmuszavarok fokozott kockázatát eredményezheti. Elővigyázatosságra van szükség, és a dizopiramid terápiás koncentrációjának monitorozása ajánlott, ha megoldható.
Antibiotikumok	↑ eritromicin	Az enszitretilvir gátolja a CYP3A-t, és ennek következtében várhatóan növeli az eritromicin plazmakoncentrációját. Az eritromicin enszitretilvirrel történő egyidejű alkalmazása esetén a terápiás és nemkívánatos hatások szoros monitorozása javasolt.

1. táblázat Egyéb gyógyszerekkel való kölcsönhatások és a kölcsönhatás egyéb formái

Gyógyszercsoport	A csoporthoz tartozó gyógyszer (AUC-érték változása, C_{max}-érték változása)	Klinikai megjegyzések
Daganatellenes szerek	↑ apalutamid	Az együttes alkalmazás ellenjavallt az enszitrelovir virológiai válaszában potenciális elvesztése miatt, mivel az apalutamid közepesen erős-erős CYP3A4-induktor (lásd 4.3 pont). Emellett az enszitrelovir növelheti az apalutamid plazmakoncentrációját, ami súlyos nemkívánatos események – többek között görcsrohamok – kialakulásához vezethet
	↑ neratinib	Az enszitrelovir növelheti a neratinib plazmakoncentrációját. Ezért a neratinib és enszitrelovir együttes alkalmazása nem javasolt. További információk a neratinib alkalmazási előírásában találhatók.
	enzalutamid	Az enzalutamid egy erős CYP3A4-induktor, ezért az egyidejű alkalmazás ellenjavallt a virológiai válasz potenciális elvesztése miatt (lásd 4.3 pont).
	↑ axitinib ↑ borteomib ↑ bozutinib ↑ kabazitaxel ↑ krizotinib ↑ dazatinib ↑ docetaxel ↑ erlotinib ↑ gefitinib ↑ imatinib ↑ irinotekán ↑ lapatinib ↑ nilotinib ↑ panobinosztát ↑ ponatinib ↑ ruxolitinib ↑ szunitinib ↑ temszirolimus	Az enszitrelovir növelheti a plazmakoncentrációt, ami potenciálisan növelheti a nemkívánatos események előfordulási gyakoriságát. További információk az adott gyógyszer alkalmazási előírásában találhatók.
	mitotán	Az egyidejű alkalmazás ellenjavallt a virológiai válasz potenciális elvesztése miatt (lásd 4.3 pont).
	↑ ibrutinib	Az ibrutinib plazmakoncentrációja emelkedhet az enszitrelovir CYP3A-gátlása miatt, ami növeli a toxicitás kockázatát, ideértve a tumorlízis-szindróma kockázatát. Az ibrutinib és az enszitrelovir egyidejű alkalmazását kerülni kell. Ha úgy ítélik meg, hogy az előnyök meghaladják a kockázatokat és szükséges az enszitrelovir alkalmazása, az ibrutinib dózisát 140 mg-ra kell csökkenteni, és a beteg szoros monitorozása szükséges, a toxicitás tekintetében.

1. táblázat Egyéb gyógyszerekkel való kölcsönhatások és a kölcsönhatás egyéb formái

Gyógyszercsoport	A csoporthoz tartozó gyógyszer (AUC-érték változása, C_{max}-érték változása)	Klinikai megjegyzések
	↑ venetoklax	A plazmakoncentrációk emelkedhetnek az enszitrelvir CYP3A-t gátló hatása miatt, ami fokozza a tumorlízis-szindróma kockázatát az adás megkezdésekor és a dózisemelés fázisában, ezért egyidejű alkalmazásuk ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Azoknál a betegeknél, akik a dózisemelés fázisát befejezték, és már a venetoklax állandó napi dózisát kapják, erős CYP3A-gátlók együttes alkalmazása esetén a venetoklax dózisát 100 mg-ra vagy kevesebbre (vagy ha más okból már módosították a dózist, akkor legalább 75%-kal) kell csökkenteni.
	↑ ivozidenib	Az enszitrelvir növelheti az ivozidenib plazmakoncentrációját, ami növelheti a toxicitás kockázatát, ideértve a súlyos nemkívánatos események, például a QT-intervallum megnyúlásának kockázatát is. Az ivozidenib egyben egy CYP3A-induktor is, ami az enszitrelvir-expozíció csökkenéséhez és a virológiai válasz potenciális elvesztéséhez vezethet. Az együttes alkalmazást kerülni kell (további információk az ivozidenib alkalmazási előírásában találhatók).
	↑ vinkrisztin ↑ vinblasztin	Enszitrelvirrel történő együttes alkalmazás esetén a plazmakoncentrációk emelkedhetnek, ami potenciálisan növelheti a nemkívánatos események előfordulási gyakoriságát.
Véralvadásgátlók	↑ apixabán	A P-gp-t, és emellett a CYP3A4-et erősen gátló inhibitorok növelik az apixabán szintjét a vérben, és növelik a vérzés kockázatát. Az apixabán és az enszitrelvir együttes alkalmazására vonatkozó adagolási ajánlások az apixabán dózisától függenek. Naponta kétszer 5 mg vagy kétszer 10 mg apixabán-dózis esetén az apixabán dózisát 50%-kal csökkenteni kell. Azoknál betegeknél, akik már csak naponta kétszer 2,5 mg apixabánt szednek, kerülni kell az enszitrelvir egyidejű alkalmazását.
	↑ cilosztazol	A cilosztazol plazmakoncentrációja emelkedhet az enszitrelvir CYP3A-t gátló hatása miatt. A cilosztazol dózisának módosítása ajánlott. További információk a cilosztazol alkalmazási előírásában találhatók.
	↑ warfarin	A warfarin és enszitrelvir együttes alkalmazásakor javasolt az antikoagulációs paramétereinek monitorozása.

1. táblázat Egyéb gyógyszerekkel való kölcsönhatások és a kölcsönhatás egyéb formái

Gyógyszercsoport	A csoporthoz tartozó gyógyszer (AUC-érték változása, C_{max}-érték változása)	Klinikai megjegyzések
	↑ dabigatrán	Az enszitrelvir együttes alkalmazása várhatólag megnöveli a dabigatrán koncentrációját (a P-gp gátlása miatt), aminek eredményeként fokozódik a vérzés kockázata. Csökkenteni kell a dabigatrán dózisát vagy el kell kerülni az együttes alkalmazást.
	↑ rivaroxaban	A CYP3A és P-gp gátlása emeli a rivaroxaban plazmakoncentrációját és fokozza a farmakodinámiás hatását, ami a vérzés fokozott kockázatához vezethet. Ezért az enszitrelvir alkalmazása nem javasolt rivaroxabant kapó betegeknél.
Antikonvulzív szerek	karbamazepin	A karbamazepin 46%-kal csökkenti az enszitrelvir AUC-jét és 38%-kal csökkenti a C _{max} -értékét. A karbamazepin erős CYP3A4-induktor, ezért az egyidejű alkalmazás ellenjavallt a virológiai válasz potenciális elvesztése miatt (lásd 4.3 pont).
	fenitoin	A fenitoin erős CYP3A4-induktor, ezért az egyidejű alkalmazás ellenjavallt a virológiai válasz potenciális elvesztése miatt (lásd 4.3 pont).
	fenobarbitál primidon	A fenobarbitál és a primidon a CYP3A4 közepesen erős induktora, amelyek az enszitrelvir csökkent expozícióját és a virológiai válasz potenciális elvesztését okozhatják.
Gombaellenes szerek	↑ itraconazol	Az erős CYP3A4-gátló itraconazol 31%-kal növeli az enszitrelvir AUC-jét és 24%-kal növeli a C _{max} -értékét, ami klinikailag nem tekinthető relevánsnak. Az enszitrelvir gátolja a CYP3A-t, és ennek következtében várhatóan növeli az itraconazol plazmakoncentrációját. A terápiás és nemkívánatos hatások szoros monitorozása javasolt az itraconazol enszitrelvirrel történő egyidejű alkalmazása esetén.
Köszvényellenes szerek	↑ kolchicin	A CYP3A4 gátlása miatt a kolchicin koncentrációi várhatóan emelkednek enszitrelvirrel történő együttes alkalmazás esetén. Vese- és/vagy májkárosodásban szenvedő betegeknél az egyidejű alkalmazás a súlyos és/vagy életveszélyes reakciók lehetősége miatt ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Normál veseműködésű betegek esetén olvassa el a kolchicin alkalmazási előírását.

1. táblázat Egyéb gyógyszerekkel való kölcsönhatások és a kölcsönhatás egyéb formái

Gyógyszercsoport	A csoporthoz tartozó gyógyszer (AUC-érték változása, C_{max}-érték változása)	Klinikai megjegyzések
Antihisztaminok	↑ terfenadin	A terfenadin plazmakoncentrációja megemelkedik, ami fokozza a szer okozta súlyos aritmiák kockázatát. Ezért az enszitreilvirrel történő egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Mikobaktériumok által okozott fertőzések elleni szerek	rifampicin	A rifampicin egy erős CYP3A4-induktor, ezért az egyidejű alkalmazás ellenjavallt a virológiai válasz potenciális elvesztése miatt (lásd 4.3 pont).
	↑ rifabutin	Az enszitreilvir CYP3A-gátló hatása miatt a rifabutin-expozíció növekedése várható.
Antipszichotikumok	↑ lurazidon- ↑ pimoziid ↑ kvetiapin	Az együttes alkalmazás valószínűleg a lurazidon, a pimoziid, illetve a kvetiapin plazmakoncentrációinak emelkedését eredményezi, ezért ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
	↑ aripiprazol	Az aripiprazol adagolásának módosítása ajánlott, mivel az enszitreilvir a CYP3A gátlása miatt várhatóan növeli az aripiprazol plazmakoncentrációját. További információk az aripiprazol alkalmazási előírásában.
	↑ haloperidol	Az enszitreilvir gátolja a CYP3A-t, és ennek következtében várhatóan növeli a haloperidol plazmakoncentrációját.
Trombózis kezelésére használatos szerek	↑ tikagrelor	Az egyidejű alkalmazás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Béta-adrenoceptor agonisták (hosszú hatású)	↑ szalmeterol	Az enszitreilvir gátolja a CYP3A-t, és ennek következtében a szalmeterol plazmakoncentrációjának kifejezett emelkedése várható, ami a szalmeterollal összefüggő cardiovascularis nemkívánatos események – beleértve a QT-meghosszabbodást, a palpitációt és a sinus tachycardiát – fokozott kockázatát eredményezi. Ezért kerülni kell az egyidejű alkalmazását az enszitreilvirrel.
Kalciumcsatorna-blokkolók	↑ amlodipin ↑ felodipin ↑ nifedipin ↑ verapamil	Az enszitreilvir gátolja a CYP3A enzimet, és ennek következtében várhatóan növeli a kalciumcsatorna-antagonisták plazmakoncentrációját. Együttes alkalmazás esetén a betegeket gondosan figyelemmel kell kísérni a terápiás hatások és a mellékhatások szempontjából. További információk az egyes kalciumcsatorna-antagonisták alkalmazási előírásaiban találhatóak.

1. táblázat Egyéb gyógyszerekkel való kölcsönhatások és a kölcsönhatás egyéb formái

Gyógyszercsoport	A csoporthoz tartozó gyógyszer (AUC-érték változása, C_{max}-érték változása)	Klinikai megjegyzések
Szívglükozidok	↑ digoxin (31%, 117%)	Ezt a kölcsönhatást a P-gp által mediált digoxin-effluxnak az enzitrelvir általi módosítása okozza. Amennyiben lehetséges, monitorozni kell a digoxin szintjét, valamint a digoxin alkalmazásának biztonságosságát és hatásosságát.
A cardiovascularis rendszer gyógyszerei	↑ eplerenon ↑ ivabradin	Az egyidejű alkalmazás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
	↑ guanfacin	Az enzitrelvir gátolja a CYP3A-t, és ennek következtében várhatóan növeli a guanfacin plazmakoncentrációját. A dózis módosítása javasolt, lásd a guanfacin alkalmazási előírását.
	↑ mavakamtén	A gyengén metabolizáló CYP2C19 fenotípusú vagy nem meghatározott CYP2C19 fenotípusú betegeknél az egyidejű alkalmazás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
	↑ riociguát	A plazmakoncentrációk emelkedhetnek az enzitrelvir CYP3A-t és P-gp-t gátló hatása miatt. A riociguát és enzitrelvir együttes alkalmazása nem javasolt.
Kortikoszteroidok	↑ budezonid ↑ ciklezonid ↑ dexametazon (247%, 47%) ↑ metilprednizolon	Az enzitrelvir gátolja a CYP3A4-t, és növeli a dexametazon plazmakoncentrációját. Várhatóan növeli a budezonid, a ciklezonid és a metilprednizolon plazmakoncentrációját is. Az egyidejű alkalmazás esetén óvatosság javasolt, lásd a megfelelő alkalmazási előírásokat.
Cisztás fibrózis transzmembrán konduktancia szabályozó potenciátorok	lumakaftor/ivakaftor	A lumakaftor/ivakaftor erős CYP3A4-induktor, ezért az egyidejű alkalmazás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Betegségmódosító antireumatikus gyógyszer	↑ metotrexát	Az enzitrelvir gátolhatja az OAT3-at, és ennek következtében várhatóan növeli a metotrexát plazmakoncentrációját. Az egyidejű kezelés során körültekintően kell eljárni.
Dopamin-agonisták	↑ bromokriptin	Az enzitrelvir gátolja a CYP3A-t, és ennek következtében várhatóan növeli a bromokriptin plazmakoncentrációját.
Ergot-származékok	↑ dihidroergotamin ↑ ergotamin ↑ metilergometrin	Az együttes alkalmazás ellenjavallt az akut ergot-toxicitás lehetősége miatt, melyet a végtagokban és egyéb szövetekben – így a központi idegrendszerben is – kialakuló vasospasmus és ischaemia jellemez (lásd 4.3 pont).
Gastrointestinalis gyógyszerek	↑ aprepitant ↑ loperamid	Az enzitrelvir gátolja a CYP3A-t, és ennek következtében várhatóan növeli az aprepitant és a loperamid plazmakoncentrációját.

1. táblázat Egyéb gyógyszerekkel való kölcsönhatások és a kölcsönhatás egyéb formái

Gyógyszercsoport	A csoporthoz tartozó gyógyszer (AUC-érték változása, C_{max}-érték változása)	Klinikai megjegyzések
Gastrointestinalis motilitást fokozó szer	↑ ciszaprid	Az enszitrelvir növelheti a ciszaprid plazmakoncentrációját, ezáltal növelheti a gyógyszer okozta súlyos aritmiák kockázatát, ezért az enszitrelvirrel történő egyidejű alkalmazás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Gyógynövénykészítmények (depresszióra)	közönséges orbáncfű	A közönséges orbáncfűvet (<i>Hypericum perforatum</i>) tartalmazó gyógynövénykészítmények alkalmazásakor fennáll az enszitrelvir csökkent plazmakoncentrációjának és csökkent klinikai hatásának kockázata, ezért enszitrelvirrel történő együttes alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
HIV CCR5-antagonista	↑ maravirok	Az enszitrelvir a CYP3A gátlása következtében várhatóan emeli a maravirok plazmakoncentrációját. További információkért lásd a maravirok alkalmazási előírását.
HIV nem-nukleozid reverz transzkriptáz-gátlók	efavirenz etravirin	Az efavirenz és az etravirin a CYP3A4 közepesen erős induktorai, amelyek az enszitrelvir csökkent expozícióját és a virológiai válasz potenciális elvesztését okozhatják.
HMG-CoA-reduktáz-inhibitorok (sztatinok)	↑ lovasztatin ↑ szimvasztatin	Az egyidejű alkalmazás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
	↑ atorvasztatin	Az enszitrelvir gátolja a CYP3A-t, és ennek következtében várhatóan növeli az atorvasztatin plazmakoncentrációját (lásd az atorvasztatin alkalmazási előírását).
	↑ rozuvasztatin (65%, 97%)	Az enszitrelvir gátolja a BCRP-t, és ennek következtében növeli a rozuvasztatin plazmakoncentrációját (lásd a rozuvasztatin alkalmazási előírását).
Hyperparathyreosis elleni gyógyszerek	↑ cinakalcet	Az enszitrelvir gátolja a CYP3A-t, és ennek következtében várhatóan növeli a cinakalcet plazmakoncentrációját. Szükség lehet a dózis módosítására.

1. táblázat Egyéb gyógyszerekkel való kölcsönhatások és a kölcsönhatás egyéb formái

Gyógyszercsoport	A csoporthoz tartozó gyógyszer (AUC-érték változása, C_{max}-érték változása)	Klinikai megjegyzések
Immunszuppresszánsok	↑ voklosporin	Az egyidejű alkalmazás ellenjavallt az akut és/vagy krónikus nefrotoxicitás lehetősége miatt (lásd 4.3 pont).
	kalcineurin-gátlók ↑ ciklosporin ↑ takrolimusz	Az enszitrelovir gátolja a CYP3A-t, és ennek következtében várhatóan növeli a ciklosporin és a takrolimusz plazmakoncentrációját. Ez az együttes alkalmazás csak az immunszuppresszív gyógyszer vérkoncentrációjának szoros és rendszeres monitorozása mellett mérlegelhető, ami az immunszuppresszív gyógyszer dózisának legfrissebb irányelvek szerinti csökkentése érdekében történik, valamint, hogy elkerülhető legyen az immunszuppresszív gyógyszer túlzott expozíciója, és az ebből eredő súlyos mellékhatások gyakoribbá válása. Fontos, hogy a szoros és rendszeres ellenőrzést ne csak az enszitrelovirrel történő együttadás során végezzék, hanem az enszitrelovir-kezelést követően is.
	↑ everolimusz ↑ szirolimusz	Az enszitrelovir gátolja a CYP3A-t, és ennek következtében várhatóan növeli az everolimusz és a szirolimusz plazmakoncentrációját. Ez az együttes alkalmazás csak az immunszuppresszív gyógyszer vérkoncentrációjának szoros és rendszeres monitorozása mellett mérlegelhető, ami az immunszuppresszív gyógyszer dózisának legfrissebb irányelvek szerinti csökkentése érdekében történik, valamint, hogy elkerülhető legyen az immunszuppresszív gyógyszer túlzott expozíciója, és az ebből eredő súlyos mellékhatások gyakoribbá válása. Fontos, hogy a szoros és rendszeres ellenőrzést ne csak az enszitrelovirrel történő együttadás során végezzék, hanem az enszitrelovir-kezelést követően is.
Janus-kináz (JAK)-inhibitorok	↑ tofacitinib	Az enszitrelovir gátolja a CYP3A-t, és ennek következtében várhatóan növeli a tofacitinib plazmakoncentrációját. A tofacitinib adagolásának módosítása ajánlott. További információk a tofacitinib alkalmazási előírásában találhatók.
Mikroszomális trigliceridtranszfer-protein (MTTP) inhibitorok	↑ lomitapid	Az enszitrelovir gátolja a CYP3A-t, és ennek következtében várhatóan növeli a lomitapid plazmakoncentrációját. Az egyidejű alkalmazás ellenjavallt a hepatotoxicitás kialakulásának lehetősége miatt (lásd 4.3 pont).

1. táblázat Egyéb gyógyszerekkel való kölcsönhatások és a kölcsönhatás egyéb formái

Gyógyszercsoport	A csoporthoz tartozó gyógyszer (AUC-érték változása, C_{max}-érték változása)	Klinikai megjegyzések
Migrén elleni gyógyszerek	↑ eletriptán	Az enszitrelevir gátolja a CYP3A-t, és ennek következtében várhatóan növeli az eletriptán plazmakoncentrációját. Az enszitrelevir nem alkalmazható eletriptánnal együtt.
Mineralokortikoidreceptor-antagonisták	↑ finerenon	Az egyidejű alkalmazás ellenjavallt a súlyos mellékhatások, köztük a hyperkalaemia, hypotensio és hyponatraemia lehetősége miatt (lásd 4.3 pont).
Neuropszichiátriai gyógyszerek	↑ kariprazin	Az együttes alkalmazás ellenjavallt a kariprazinnak és aktív metabolitjainak fokozott plazmaexpozíciója miatt (lásd 4.3 pont).
Opiooid antagonisták	↑ naloxegol	Az együttes alkalmazás ellenjavallt az opiooid elvonási tünetek lehetősége miatt (lásd 4.3 pont).
PDE5-inhibitorok pulmonális artériás hypertonia (PAH) kezelésére	↑ tadalafil	Az enszitrelevir gátolja a CYP3A-t, és ennek következtében várhatóan növeli a tadalafil plazmakoncentrációját. Az egyidejű alkalmazás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
PDE5-inhibitorok merevedési zavar kezelésére	↑ avanafil ↑ szildenafil ↑ tadalafil ↑ vardenafil	Az enszitrelevir gátolja a CYP3A-t, és ennek következtében várhatóan növeli az avanafil, a szildenafil, a tadalafil és a vardenafil plazmakoncentrációját. Az avanafil, illetve a vardenafilal történő együttes alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Nyugtatószerek	↑ triazolám	Az egyidejű alkalmazás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Nyugtató-/altatószerek	↑ daridorexant	Az egyidejű alkalmazás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
	↑ zopiklon	Az enszitrelevir gátolja a CYP3A-t, és ennek következtében várhatóan növeli a zopiklon plazmakoncentrációját. Szükség lehet a dózis módosítására.
	↑ <i>per os</i> midazolám (577%, 180%)	Az enszitrelevir gátolja a CYP3A-t, és ennek következtében növeli a midazolám plazmakoncentrációját. <i>Per os</i> midazolámmal történő együttes alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3. pont). Parenterális midazolámmal történő együttes alkalmazás során óvatosan kell eljárni.
Szelektív vazopresszin V ₂ -receptor antagonisták	↑ tolvaptán	Az enszitrelevir gátolja a CYP3A-t, és ennek következtében várhatóan növeli a tolvaptán plazmakoncentrációját. A betegeknél a tolvaptán dózisának csökkentése ajánlott. További információk a tolvaptán alkalmazási előírásában találhatók.
Urológiai készítmények	↑ oxibutinin	Az enszitrelevir gátolja a CYP3A-t, és ennek következtében várhatóan növeli az oxibutinin plazmakoncentrációját.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők / fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk az enszitrelvir-kezelés alatt és az enszitrelvir utolsó adagjának bevitelét követően még 2 hétig (lásd 5.2 és 5.3 pont). A kezelés megkezdése előtt ki kell zárni a terhességet.

Terhesség

Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre az enszitrelvir terhes nőknél történő alkalmazásáról. Állatoknál végzett vizsgálatok reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). Az enszitrelvir ellenjavallt terhesség alatt (lásd 4.3 pont).

Szoptatás

Nem ismert, hogy az enszitrelvir kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Egy, patkányokkal végzett nem-klinikai vizsgálat kimutatta, hogy az enszitrelvir kiválasztódik a laktáló állatok tejébe (lásd 5.3 pont). Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. Ezért a szoptatás nem javasolt a kezelés alatt és az enszitrelvir utolsó adagjának bevitelét követően még 2 hétig (lásd 5.2 pont).

Termékenység

Az enszitrelvir termékenységre gyakorolt hatását embereknél nem vizsgálták. Az állatkísérletekből származó adatok alapján nincs bizonyíték arra, hogy az enszitrelvir hatással lenne a hím vagy a nőstény fertilitásra (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Zokovea nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett mellékhatások a a hypertriglyceridaemia (5,4%), fejfájás (2,7%), a hasmenés (1,9%) és a hányinger (1,1%).

A súlyosabb mellékhatások az anafilaxia és az anafilaxiás sokk (a gyakoriság nem ismert).

A mellékhatások táblázatos listája

A készítmény biztonságossági profilja a klinikai vizsgálatok során és a spontán jelentett mellékhatásokon alapul. Az alábbi, 2. táblázatban szereplő mellékhatások szervrendszeri kategóriák és gyakoriság szerint vannak felsorolva. A gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

2. táblázat Mellékhatások

	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	A gyakoriság nem ismert*
Immunrendszeri betegségek és tünetek					Ana-phylaxia, anaphylaxiás sokk
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		Hypertriglyceridaemia	Dyslipidaemia		
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek			Hyperbilirubinaemia		
Idegrendszeri betegségek és tünetek		Fejfájás			
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		Hasmenés, Hányinger	Hányás, Hasi diszkomfort, Dyspepsia		
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei			Bőrkiütés, Ekcéma, Urticaria, Pruritus	Gyógyszer okozta bőrkiütés	

*A forgalomba hozatal után gyűjtött adatok

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A Zokovea-nak nincs specifikus antidotuma. Túladagolás esetén a beteg tünetei és panaszai alapján általános szupportív intézkedéseket kell kezdeni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szisztémás vírusellenes szerek, proteáz inhibitorok, ATC kód: J05AE16.

Hatásmechanizmus

Az enszitrelvir szelektíven gátolja a SARS-CoV-2 3C-szerű (3CL) proteázát, amely a SARS-CoV-2 gén által kódolt poliprotein feldolgozásához nélkülözhetetlen enzim, ezáltal gátolja a SARS-CoV-2 replikációját. Az enszitrelvir SARS-CoV-2 3CL-proteáz aktivitásra kifejtett 50%-os gátló koncentrációja (IC₅₀) 0,0132 µmol/l volt.

Antivirális aktivitás

Az enszitrelovir SARS-CoV-2 klinikai izolátumok – köztük a tüskefehérje-mutációval rendelkező vrustörzsek, mint az alfa (B.1.1.7), béta (B.1.351), gamma (P.1), delta (B.1.617.2), théta (P.3), lambda (C.37), mû (B.1.621) és omikron (B.1.1.529) törzsek – elleni antivirális aktivitását VeroE6/TMPRSS2 sejtekben határozták meg. Az enszitrelovir SARS-CoV-2 elleni 50%-os hatásos koncentrációja (EC_{50}) 0,20 és 0,99 $\mu\text{mol/l}$ között volt.

A SARS-CoV-2 nsp5 régiójának D48G, M49L, P52S, S144A és M49L/S144A aminosav-szubsztitúcióit az enszitrelovir jelenlétében végzett *in vitro* vínspasszálást követően azonosították. Az enszitrelovir hatásosságának változása (fold change) a D48G, M49L, P52S, S144A, illetve M49L/S144A mutációkat hordozó rekombináns SARS-CoV-2 vírusokkal szemben rendre 4,3-szeres, 17-szeres, 3,7-szeres, 9,2-szeres és 100-szoros volt.

A 2206T1331-es vizsgálatban az 1030 fős mITT-populáció enszitrelovir-csoportjában a (központi laboratórium által) igazoltan PCR-pozitív 243 résztvevő közül összesen 51-nél állt rendelkezésre nsp5-szekvenciaadat az adagolás után. Az 51 résztvevő közül 19-nél mutatták ki az enszitrelovirrel összefüggő TEAAS-okat (Treatment-Emergent Amino Acid Substitutions – a kezelés során megjelenő aminosav-helyettesítések, azaz mutációk) az nsp5 régióban: 10 résztvevőnél M49L, 4-nél T25A, 3-nál M49I, 3-nál pedig P52S TEAAS-t mutattak ki (köztük 1 olyan résztvevőnél, akinél az M49L és a T25A is jelen volt).

A T25A, M49I, M49L és P52S mutációkat hordozó rekombináns SARS-CoV-2 vírusokkal szemben az enszitrelovir hatásosságának változása (fold change) rendre 14,4-szeres, 5,3-szeres, 17-szeres és 3,7-szeres volt.

Az enszitrelovir TEAAS definíciója: olyan aminosav-helyettesítés, amelyet legalább 3 résztvevőnél igazoltak, és amely esetében a mutáció előfordulási gyakorisága legalább 15%, továbbá az ilyen ($\geq 15\%$ -os mutációs gyakoriságú) kezelés során kialakuló aminosav-helyettesítést mutató résztvevők aránya az enszitrelovir valamelyik kezelési csoportjában legalább 2,5-szeres volt a placebocsoportban megfigyelt arányhoz képest az ITT populációban.

Farmakodinámiai hatások

Nem figyeltek meg QTc-megnyílást az enszitrelovir plazmakoncentráció-tartományában az enszitrelovir 20–2000 mg-os egyszeri dózisainak alkalmazása utáni adatokon alapuló koncentráció-QTc elemzésben.

Klinikai hatásosság

2206T1331-es vizsgálat

Ez egy III. fázisú, multicentrikus, kettős vak, randomizált, placebokontrollos vizsgálat volt az enszitrelovir hatásosságának és biztonságosságának értékelésére a tünetekkel járó SARS-CoV-2-fertőzés megelőzésében olyan személyekkel egy háztartásban élő érintettek körében, akiknél 72 órán belül tünetekkel járó COVID-19-fertőzést igazoltak. A vizsgálatot a következő országokban végezték: Argentína, Japán, Dél-Afrika, Egyesült Államok és Vietnám. A résztvevőket (12 évesek vagy annál idősebbek) véletlenszerűen osztották be az enszitrelovirt vagy a placebót kapó csoportba (1:1).

- Enszitrelovir-csoport:
Telítő dózisként 375 mg-ot adtak be az 1. napon. Ezt követően fenntartó dózisként 125 mg-ot adtak be a 2–5. napon.
- Placebocsoport:
A megfelelő placebót naponta egyszer adták be, 5 napon keresztül.

Összesen 2387 résztvevőt randomizáltak, és 2041 résztvevőt vontak be az mITT populációba. Az mITT populáció a meghatározás szerint az összes olyan randomizált és kezelt résztvevő, akinél a központi laboratórium által végzett SARS-CoV-2 RT-PCR szűrővizsgálat eredménye igazoltan negatív volt.

A férfiak aránya az enszitrelvir-csoportban 43,3%, a placebocsoportban 38,0%, a nők aránya az enszitrelvir-csoportban 56,7% volt, míg a placebocsoportban 62,0%. A 12 – <18 évesek aránya az enszitrelvir-csoportban 6,2%, a placebocsoportban 5,3% volt; a 18–64 évesek aránya az enszitrelvir-csoportban 84,2%, a placebocsoportban 85,8%, míg a 65 évesek vagy annál idősebbek aránya az enszitrelvir-csoportban 9,6%, a placebocsoportban pedig 8,9% volt.

A tünetekkel járó COVID-19 meghatározása: a központi laboratórium által igazolt pozitív RT-PCR-teszt, valamint a 14 meghatározott COVID-19-tünet közül legalább egynek a jelentkezése (vagy már fennálló COVID-19-szerű tünetek esetén azok súlyosbodása [a kiindulási tünetpontszám növekedése]) legalább 48 órán keresztül.

Az elsődleges végpont, a tünetekkel járó COVID-19-ben érintett résztvevők aránya a 10. napig (95%-os CI) az mITT-populációban 2,9% (30/1030; 95%-os CI: 1,97%, 4,13%) volt az enszitrelvir-csoportban és 9,0% (91/1011; 95%-os CI: 7,31%, 10,94%) a placebocsoportban. A tünetekkel járó COVID-19 kockázati aránya az enszitrelvir-csoportba randomizált résztvevőknél a placebocsoportba randomizáltakhoz képest 0,33 (0,22; 0,49) volt ($p < 0,0001$).

A földrajzi régiók szerinti, nem korrigált leíró alcsoport-elemzésben a 10. napig tartó tüneti COVID-19 az enszitrelvir-csoportban a 266 résztvevő közül 11-nél (4,1%; 95% CI: 2,08%, 7,28%), a japán placebo-csoportban pedig a 270 résztvevő közül 62-nél (23,0%; 95% CI: 18,08%, 28,45%) fordult elő, ami 0,18-as kockázati aránynak felel meg (95% CI: 0,10, 0,33). Észak-Amerikában a 10. napig tartó tüneti COVID-19 az enszitrelvir-csoportban a 692 résztvevő közül 15-nél (2,2%; 95% CI: 1,22%, 3,55%), a placebo-csoportban pedig a 683 résztvevő közül 25-nél (3,7%; 95% CI: 2,38%, 5,36%) fordult elő, ami 0,60-as kockázati aránynak felel meg (95% CI: 0,32–1,12). Az „Egyéb országok” alcsoportban (Argentína, Dél-Afrika és Vietnam) a 10. napig tartó tüneti COVID-19 az enszitrelvir-csoportban a 72 résztvevő közül 4-nél (5,6%; 95% CI: 1,53%, 13,62%), míg a placebo-csoportban 58 résztvevő közül 4-nél (6,9%; 95% CI: 1,91%, 16,73%) fordult elő, ami 0,84-es kockázati aránynak felel meg (95% CI: 0,27, 2,61).

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a Zokovea vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően, a COVID-19 poszt-expozíciós profilaxisa vonatkozásában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Az enszitrelvir napi egyszeri szájon át történő alkalmazását követően – az 1. napon 375 mg-os telítő dózis, majd a 2–5. napon 125 mg-os fenntartó dózis mellett – az enszitrelvir C_{max} -értékének és AUC_{0-12} értékének geometriai átlaga (CV%) az 1. napon 19,7 $\mu\text{g/ml}$ (21,1%) és 325,0 $\mu\text{g}\cdot\text{óra/ml}$ (15,7%), az 5. napon pedig 24,8 $\mu\text{g/ml}$ (13,4%) és 475,5 $\mu\text{g}\cdot\text{óra/ml}$ (15,0%) volt. A C_{max} eléréséig eltelt idő mediánja (T_{max}) 2,75–3,25 óra. Az enszitrelvir abszolút biohasznosulását nem állapították meg.

Az étel orális felszívódásra gyakorolt hatása

Egészséges felnőtteknél, akik 375 mg enszitrelvir egyszeri, szájon át történő adagját étkezés után (magas zsír- és kalóriatartalmú reggelit követően) kapták, az AUC körülbelül 25%-kal nőtt, a medián t_{max} pedig 2,50 órától (éhgyomri állapot) 6,00 órára (étkezés utáni állapot) tolódott ki, de ez nem befolyásolta az enszitrelvir C_{max} értékét. Nem volt klinikailag jelentős különbség az enszitrelvir-

expozícióban az éhgyomri és az étkezést követő állapot között, bár a $t_{\max}$ az étkezés utáni állapotban az éhgyomrihoz képest későbbi volt.

Eloszlás

A humán szérumfehérje-kötődés aránya 97,7% és 98,7% között van.

A terminális eliminációs fázisban a látszólagos megoszlási térfogat geometriai átlaga 13,5 és 20,6 l között volt, egészséges japán felnőtt férfi résztvevőknél, éhgyomorra, szájon át beadott egyszeri 20–2000 mg enszitrelvir (szuszpenzió) alkalmazását követően.

Biotranszformáció

Egy *in vitro* vizsgálat kimutatta, hogy számos CYP-enzim, köztük a CYP3A is közreműködött az enszitrelvir-triazol-N-dezmetil képződésében.

Egészséges felnőtteknél éhgyomorra, szájon át beadott egyszeri dózisú enszitrelvir alkalmazását követően a plazmában főként a változatlan enszitrelvir, metabolitként pedig az enszitrelvir klórozott metabolitja volt kimutatható. Kisebb mennyiségű metabolitot figyeltek meg a vizeletben (enszitrelvir-triazol-N-dezmetil, enszitrelvir-indazol-N-dezmetil és egy ismeretlen metabolit 1) és a székletben (az enszitrelvir N-dezindazolált formája, enszitrelvir-triazol-N-dezmetil, enszitrelvir-indazol-N-dezmetil, enszitrelvir-3-indazolinon, enszitrelvir-indazol-4-Cl és másik ismeretlen metabolit 2).

Elimináció

Az enszitrelvir eliminációja többségében az epeutakon keresztül történik, a vesén keresztüli elimináció kismértékben járul hozzá a folyamathoz. A [^{14}C]-enszitrelvir (szuszpenzió) 375 mg-os dózisban, egészséges résztvevőknek szájon át történő adását követően az enszitrelvir körülbelül 65,0%-a a székletben, 26,0%-a pedig a vizeletben volt kimutatható. A plazmában főként a változatlan enszitrelvir volt kimutatható, ami a plazma teljes radioaktivitásának mintegy 90%-át tette ki.

Az enszitrelvir napi egyszeri szájon át történő alkalmazását követően – az 1. napon 375 mg-os telítő dózis, majd a 2–5. napon 125 mg-os fenntartó dózis mellett – a terminális eliminációs felezési idő geometriai átlaga az 5. napon 58 óra volt.

Linearitás/nonlinearitás

Az enszitrelvir közel lineáris farmakokinetikát mutatott éhgyomri állapotban a 20 mg és 2000 mg közötti dózistartományban (szuszpenzió), egészséges felnőtt önkénteseknél.

Különleges betegcsoportok

Egy populációs farmakokinetikai elemzés során az enszitrelvir farmakokinetikájában nem figyeltek meg klinikailag jelentős különbséget az életkor (12–91 év), a nem vagy a rassz/etnikai hovatartozás alapján.

Idősek

A 65 éves vagy idősebb résztvevők expozíciója hasonló volt az egészséges felnőtt résztvevőkéhez.

Testtömeg

Megfigyelhető volt egy tendencia, miszerint alacsonyabb testtömeg esetén nagyobb volt az expozíció, azonban ez klinikailag nem tekinthető relevánsnak.

Gyermekek és serdülők

Csecsemőknél és 12 évesnél fiatalabb gyermekeknél nem végeztek farmakokinetikai vizsgálatokat az enszitrelvirrel (lásd 4.2 pont).

Az enszitrelvirrel kezelt serdülők testtömege 32 kg és 112 kg között volt. A farmakokinetikai elemzések megerősítették, hogy a serdülőknél mért enszitrelvir-expozíció hasonló volt a felnőttekéhez.

Vesekárosodás

Végeztek farmakokinetikai vizsgálatokat az enszitrelvirrel vesekárosodásban szenvedő betegeknél. Az egészséges, vesekárosodásban nem szenvedő kontrollcsoporthoz képest az enszitrelvir $C_{\max}$ és AUC_{inf} értéke az enyhe fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél 1,32-szeresére, illetve 1,44-szeresére, a közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél 1,33-szorosára, illetve 1,49-szeresére, a súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél pedig 1,11-szeresére, illetve 1,60-szorosára nőtt.

A vesekárosodásnak nincs klinikailag jelentős hatása az enszitrelvir farmakokinetikájára (lásd 4.2 pont).

Májkárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél végeztek farmakokinetikai vizsgálatokat az enszitrelvirrel.

Az egészséges, májkárosodásban nem szenvedő kontrollcsoporthoz képest az enszitrelvir $C_{\max}$ és AUC_{inf} értéke az enyhe fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél 0,89-szoros, illetve 1,03-szoros, a közepesen súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél pedig 0,74-szoros, illetve 0,87-szoros volt. Ezért az enyhe és közepes fokú májkárosodásnak nincs klinikailag jelentős hatása az enszitrelvir farmakokinetikájára (lásd 4.2 pont).

Súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél nem végeztek farmakokinetikai vizsgálatokat az enszitrelvirrel (lásd 4.2 és 4.4 pontok).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási és genotoxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

A nem klinikai általános toxicitási vizsgálatok eredményei alapján az enszitrelvir mellékhatásai többek között a csökkent táplálékfelvétel, a vörösvértest-paraméterek csökkenése, a több szervet érintő gyulladásos elváltozások, a csökkent vérlemezkeszám és a hányás. Ezeket a hatásokat a klinikai expozíciós dózisonál 2-3-szor nagyobb expozíció mellett figyelték meg. Majmokon végzett 2 és 4 hetes *per os* toxicitási vizsgálatban gyulladásos sejtek – főként mononukleáris sejtek – infiltrációját figyelték meg a máj portális vénájában, az epehólyagban és a tüdőben/hörgőkben a klinikai expozíciós dózis legalább 8,0-szeresének megfelelő dózis mellett.

Az enszitrelvirrel nem végeztek karcinogénitási vizsgálatokat.

Az enszitrelvir nem befolyásolta a hím és nőstény patkányok fertilitását és a korai embrionális fejlődést a klinikai expozíció 8,2–10-szeresének megfelelő dózissal.

Egy patkányokon végzett embrio-foetalis fejlődési vizsgálatban az enszitrelvir nem okozott fejlődési rendellenességet vagy embrio-foetalis elhalást a klinikai expozíció 6,6-szeresének megfelelő dózissal. Azonban a 6,6-szeres klinikai expozíciónak megfelelő 1000 mg/ttkg/nap dózisonál az anyaállatoknál alacsony táplálékfelvételt és testtömegcsökkenést, a magzatoknál pedig kismértékű növekedési retardációt és a rövid számfelveti bordák előfordulási gyakoriságának növekedését észlelték.

Egy nyulakon végzett embrio-foetalis fejlődési vizsgálatban az enszitrelvir az organogenezis időszaka alatt a klinikai expozíció 5,0-szeresének, illetve 7,4-szeresének megfelelő dózissal való folyamatos adagolás mellett embrio-foetalis elhalást vagy fejlődési rendellenességet okozott, súlyos anyai toxicitással kísérve. A klinikai expozíció 5,0-szeresének, illetve 7,4-szeresének megfelelő dózisonál észlelt elváltozások az axiális csontváz fejlődési rendellenességei, a csigolya-rendellenességekkel

összefüggő elváltozások, mint például a háti csigolyatestek csontváz-variációi és a rövid farok, valamint csontváz-variációként a teljes számfeletti bordák és a számfeletti ágyéki csigolyák előfordulási gyakoriságának növekedése voltak. Ezenfelül a klinikai expozíció 5,0-szeresének megfelelő dózisonál egy anyaállatnál anyai toxicitással összefüggő vetélést észleltek.

Patkányokon végzett pre- és posztnatális fejlődési és az anyai funkciókat értékelő vizsgálatban a klinikai expozíció 6,6-szeresének megfelelő dózis mellett a születés utáni 4. napon az utódoknál a túlélési arány csökkenését és a növekedés visszamaradását figyelték meg.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Mannit (E421)
Kroszkarmellóz-nátrium (E468)
Hidroxipropil-cellulóz (E463)
Vízmentes kolloid szilícium-dioxid (E551)
Mikrokristályos cellulóz (E460)
Magnézium-sztearát (E470b)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

PVC/PCTFE/alumínium buboréksomagolás.

7 db tableta buboréksomagolásban, dobozban.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A megsemmisítésre vonatkozóan nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Shionogi B.V.
Herengracht 464,
1017 CA,
Amszterdam,
Hollandia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/26/2062/001

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Shionogi B.V.
Herengracht 464
Amszterdam
1017 CA
Hollandia

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2. moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**KÜLSŐ DOBOZ****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Zokovea 125 mg tabletta
enzitrelvir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

125 mg enzitrelvirnek megfelelő enzitrelvir-fumarátot tartalmaz tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Tabletta.

7 db tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

Ne rágja szét, ne törje félbe vagy ne törje össze.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. LEJÁRATI IDŐ

EXP

8. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**9. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

10. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Shionogi B.V.
Herengracht 464,
1017CA,
Amszterdam,
Hollandia

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/26/2062/001

12. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

13. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Zokovea 125 mg tabletta

14. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

15. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zokovea 125 mg tabletta
enzitrelvir

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Shionogi és vállalati logó

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Zokovea 125 mg tabletta enszitrelvir

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Zokovea és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Zokovea szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Zokovea-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Zokovea-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Zokovea és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Zokovea hatóanyaga az enszitrelvir. Ez a gyógyszer a szervezet egészét érintő vírusfertőzéseket segít leküzdeni. Ez egy olyan vírusellenes gyógyszer, amelyet felnőtteknél és 12 éves vagy annál idősebb gyermekeknél és serdülőknél használnak a betegséget okozó SARS-CoV-2 vírussal való érintkezés után a COVID-19 megelőzésére.

A COVID-19-et egy koronavírus nevű vírus okozza. A Zokovea megállítja a vírus sejteken belüli szaporodását, ami viszont leállítja a vírus szervezeten belüli terjedését is. Ez segítheti a szervezetet a vírusfertőzés leküzdésében, így megelőzheti, hogy Önnél súlyos betegség alakuljon ki.

2. Tudnivalók a Zokovea szedése előtt

Ne szedje a Zokovea-t, ha:

- allergiás az enszitrelvirre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- Ön terhes.
- az alábbi gyógyszerek bármelyikét alkalmazza, mivel a Zokovea-val történő együttes szedésük súlyos vagy életveszélyes mellékhatásokat okozhat, vagy befolyásolhatja a Zokovea hatását:
 - kinidin, dronedaron, ranolazin (szabálytalan szívritmus esetén),
 - kolchicin (köszvény kezelésére),
 - pimoqid (súlyos tikkelés kezelésére),
 - lurazidon, kariprazin (skizofrénia kezelésére),
 - kvetiapin (bipoláris zavar esetén),
 - tikagrelor (vérrögzépződés megelőzésére),
 - eplerenon, ivabradin, mavakamtén (szívproblémák kezelésére),

- dihidroergotamin, ergotamin, metilergometrin (fejfájás kezelésére),
- voklosporin (az immunrendszeri aktivitás csökkentésére autoimmun folyamatoknál),
- szimvasztatin, lomitapid és lovasztatin (magas koleszterinszint csökkentésére),
- finerenon (krónikus vesebetegség kezelésére),
- tadafafil (tüdőt érintő magas vérnyomás [pulmonális artériás hipertónia] kezelésére),
- triazolám, orális midazolám és daridorexant (alvászavarok kezelésére),
- venetoklax, apalutamid, enzalutamid és mitotán (daganatos megbetegedések kezelésére),
- karbamazepin és fenitoin (epilepszia kezelésére),
- rifampicin (bizonyos súlyos fertőzések, köztük a tuberkulózis kezelésére),
- lumakaftor és ivakaftor (cisztás fibrózis kezelésére),
- közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*; depresszió és szorongás kezelésére szolgáló gyógynövénykészítmény),
- terfenadin (antihisztaminok),
- naloxegol és ciszaprid (székrekedés esetén),
- avanafil és vardenafil (férfi merevedési zavar esetén).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Allergiás reakciók

Allergiás reakciók, köztük súlyos allergiás reakciók (úgynevezett „anafilaxia”) léphet fel a Zokovea-t szedő embereknél, már akár 1 adag után is.

Májbetegség

Mondja el kezelőorvosának, ha Önnek májbetegsége van vagy volt megelőzőleg.

Gyermekek és serdülők

Ne adjon Zokovea-t 12 évesnél fiatalabb gyermekeknek, mert ezt a gyógyszert ebben a korcsoportban nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és a Zokovea

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve az alábbiak kezelésére szolgáló készítményeket is:

Vér- és szívbetegségek (kardiovaszkuláris betegségek):

- szabálytalan szívverésnél, például dizopiramid
- magas vérnyomás esetén, például amlodipin, nifedipin, felodipin, verapamil
- szívproblémáknál, például guanfacin, riociguát, digoxin
- ha magasa vérében a koleszterinszintje, például atorvasztatin, rozuvasztatin

Fertőző betegségek:

- fertőzések esetén, például eritromicin, rifabutin (antibiotikumok)
- gombás fertőzéseknel, például itraconazol (gombaellenes szerek)
- HIV-fertőzés esetén, például maravirok, efavirenz, etravirin

Mentális betegségek:

- mentális vagy hangulatzavaroknál, például haloperidol, aripiprazol
- pszichózisnál, például bromokriptin (dopamin receptor agonisták)
- stressz esetén, például zopiklon, parenterális midazolám (szedatívumok és altatók)

Gyulladásos betegségek:

- gyulladásoknál, például budezonid, ciklezonid, dexametazon, metilprednizolon (szteroidok és kortikoszteroidok)
- reumatoid arthritisz, pszoriázisos arthritisz, spondilitisz ankilopoetika vagy fekélyes vastagbélgyulladás esetén, például tofacitinib, metotrexát

Egyéb betegségek:

- súlyos fájdalomnál, például fentanil, oxikodon, metadon, buprenorfin
- tüdőproblémáknál, például szalmeterol
- vesebetegség esetén, például cinakalcet, tolvaptán
- emésztési problémáknál, például aprepitant, loperamid
- túlműködő hólyag esetén, például tolterodin, oxibutinin
- férfi merevedési zavar (más néven impotencia) esetén, például szildenafil, tadalafil
- daganatos megbetegedéseknél, például docetaxel, temszirolimus, gefitinib, dazatinib, erlotinib, lapatinib, borteomib, imatinib, szunitinib, bozutinib, kabazitaxel, krizotinib, panobinosztat, ponatinib, ruxolitinib, axitinib, nilotinib, irinotekán, vinkrisztin, vinblasztin, ibrutinib, neratinib
- automimmun betegség vagy szervátültetés, például ciklosporin, takrolimus, everolimus, szirolimus
- epilepszia (görcsrohamok) esetén, például fenobarbitál, primidon
- fejfájásnál, például eletriptán
- vérhígítás esetén (véralvadásgátlók alkalmazásakor), például warfarin, apixabán, cilosztazol, dabigatrán, rivaroxabán
- jóindulatú prosztata-megnagyobbodásnál, például alfuzozin, szilodozin

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Sok gyógyszer lép kölcsönhatásba az enszitrelvirrel. **Vezessen listát a gyógyszereiről**, hogy megmutathassa azokat kezelőorvosának és gyógyszerészének.

Ne kezdjen el új gyógyszert szedni anélkül, hogy ezt megbeszélte volna kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, mivel ők tudják megmondani, hogy biztonságos-e a Zokovea más gyógyszerekkel történő együttes szedése.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Ne szedje a Zokovea-t, ha terhes.

Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást (születésszabályozást) kell alkalmazniuk az enszitrelvir-kezelés alatt és az enszitrelvir utolsó adagjának bevitelét követően még két hétig. A kezelés megkezdése előtt ki kell zárni a terhességet.

A Zokovea szedése alatt, valamint elővigyázatosságból a Zokovea-kezelés abbahagyását követő 2 hétben nem szabad szoptatnia. Ennek az az oka, hogy nem áll rendelkezésre információ a Zokovea szoptatás alatt történő alkalmazásáról és nem ismert, hogy a gyógyszer kiválasztódik-e az anyatejbe.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Zokovea várhatóan nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A Zokovea nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Zokovea-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyit kell bevenni?

A kezelés 5 napig tart.

A készítmény ajánlott adagja:

- 1. nap: vegyen be egyszerre 3 tablettát (teljes adag 375 mg)
- 2., 3., 4. és 5. nap: vegyen be naponta 1 tablettát (125 mg)

Hogyan kell szedni?

A Zokovea-kezelést a lehető leghamarabb, a COVID-19-fertőzött személlyel való szoros érintkezést követő 72 órán belül meg kell kezdeni.

A Zokovea étkezés közben vagy attól függetlenül is bevehető:

- A tablettákat egészben, vízzel kell lenyelni.
- A tablettákat nem szabad szétrágni, szétörni vagy porrá zúzni.

Ha az előírtnál több Zokovea-t vett be

Ha túl sok Zokovea-t vett be, haladéktalanul hívja fel kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, vagy azonnal menjen a legközelebbi kórház sürgősségi osztályára.

Ha elfelejtette bevenni a Zokovea-t

Ha elfelejtett bevenni egy adagot, vegye be, amint eszébe jut. Ha azonban már majdnem elérkezett a következő dózis bevitelének ideje, ne vegye be a kihagyott adagot, és a következő szokásos adagot a szokott időpontban vegye be. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Zokovea szedését

Még ha jobban is érzi magát, ne hagyja abba ennek a gyógyszernek a szedését anélkül, hogy ezt megbeszélné kezelőorvosával. Azonban abba kell hagynia a gyógyszer szedését, ha a betegájékoztató 4. pontjában leírt súlyos allergiás reakció jeleit tapasztalja.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások:

Hagyja abba a Zokovea szedését, és **haladéktalanul** forduljon orvoshoz, vagy menjen a legközelebbi sürgősségi osztályra, ha az alábbi tünetek bármelyikét tapasztalja:

Súlyos allergiás reakció jelei (a gyakoriság nem ismert)

- nyelési vagy légzési nehézség,
- a nyelv, a száj vagy az arc duzzanata,
- szorító érzés a torokban

- rekedt hang
- viszketés
- bőrkiütés.

Egyéb mellékhatások:

Ha az alábbi mellékhatások bármelyikét észleli, beszéljen kezelőorvosával:

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- fejfájás
- hasmenés
- rosszullet (hányinger)
- bizonyos zsírok (lipidek), az úgynevezett trigliceridek emelkedett vérszintje

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

- a máj által termelt egyik anyag (bilirubin) emelkedett szintje a vérben
- hányás
- gyomor (hasi) panaszok
- emésztési zavar (diszpepszia)
- bőrkiütés
- ekcéma
- viszkető bőrkiütés (urticaria)
- bőrviszketés (pruritusz)

Ritka (1000-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

- bőrrallergia, például bőrkiütés, bőrpír és apró, kiemelkedő dudorok (gyógyszer okozta kiütés)

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Zokovea-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Zokovea?

A készítmény hatóanyaga az enzitrelvir. 125 mg enzitrelvirnek megfelelő enzitrelvir-fumarátot tartalmaz tablettánként.

Egyéb segédanyagok: mannit (E421), kroszkarmellóz-nátrium (E468), hidroxipropil-cellulóz (E463), vízmentes koloid szilícium-dioxid (E551), mikrokristályos cellulóz (E460) és magnézium-sztearát (E470b).

Milyen a Zokovea külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Fehér vagy sárgásfehér színű, körülbelül 9 mm átmérőjű, kerek tablettá, egyik oldalán céglogóval és „711”, a másik oldalán „125” mélynyomású jelöléssel ellátva.

A Zokovea doboza 7 db tablettát tartalmaz PVC/PCTFE buboréksomagolásban.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Shionogi B.V.
Herengracht 464,
1017 CA,
Amszterdam,
Hollandia

Gyártó

Shionogi B.V.
Herengracht 464,
1017 CA,
Amszterdam,
Hollandia

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.