

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokią įtariamą nepageidaujamą reakciją. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamą reakciją, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zokovea 125 mg tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje tabletėje yra ensitrelviro fumaro rūgšties, atitinkančios 125 mg ensitrelviro (*ensitrelvirum*).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Tabletė

Maždaug 9 mm, apvalios, nuo baltos iki šviesiai gelsvos spalvos tabletės, kurių vienoje pusėje įspaustas įmonės logotipas ir „711“, o kitoje pusėje – „125“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Zokovea skirtas COVID-19 ligos profilaktikai po kontakto suaugusiems ir paaugliams nuo 12 metų.

Zokovea turi būti vartojamas remiantis oficialiomis rekomendacijomis.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Suaugusiems ir paaugliams nuo 12 metų

Rekomenduojama dozė pacientams nuo 12 metų yra 375 mg ensitrelviro vartojamo per burną vieną kartą per parą 1 dieną ir 125 mg vieną kartą per parą nuo 2 iki 5 dienos iš viso 5 dienas.

Rekomenduojama pradėti vartoti kuo greičiau ir per 72 valandas nuo artimo kontakto su asmeniu, sergančiu SARS-CoV-2 infekcija (žr. 5.1 skyrių).

Praleista dozė

Praleidus dozę, pacientas turi ją kuo greičiau suvartoti ir kitą dozę vartoti pagal įprastą grafiką. Jeigu jau beveik atėjo kitos dozės laikas, praleistos dozės vartoti negalima ir vietoj to vartoti kitą dozę įprastu numatytu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės, norint kompensuoti pamirštą dozę.

Ypatingos populiacijos

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Zokovea nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Senyviems pacientams

65 metų ir vyresniems pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Zokovea saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 12 metų dar neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Šį vaistinį preparatą galima vartoti su maistu arba be jo (žr. 5.2 skyrių). Tabletes reikia nuryti nepažeistas užsigeriant vandeniu ir jų negalima kramtyti, laužyti ar smulkinti.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Nėščios moterys (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius).

Toliau išvardyti vaistiniai preparatai yra dalis pavyzdžių ir tai nėra išsamus visų galimų vaistinių preparatų, kuriuos kontraindikuojama vartoti su ensitrelviru, sąrašas.

Vaistiniai preparatai, kurių klirensas labai priklauso nuo CYP3A ir kurių padidėjusi koncentracija plazmoje yra susijusi su sunkiomis ir (arba) gyvybei pavojingomis reakcijomis:

- Vaistai nuo krūtinės anginos: ranolazinas
- Antiaritminiai vaistiniai preparatai: dronaderonas, chinidinas
- Priešvėžiniai vaistiniai preparatai: venetoklaksas (dozės skyrimo pradžioje ir dozės didinimo fazės metu pacientams, sergantiems lėtine limfocitine leukemija / mažų ląstelių limfocitine limfoma)
- Vaistiniai preparatai nuo podagros: kolchicinas (pacientams, turintiems inkstų ir (arba) kepenų funkcijos sutrikimą)
- Antihistamininiai preparatai: terfenadinas
- Antipsichoziniai vaistiniai preparatai: lurazidonas, pimozidas, kvetiapienas
- Antitromboziniai vaistiniai preparatai: tikagreloras
- Vaistiniai preparatai nuo širdies ir kraujagyslių ligų: eplerenonas, ivabradinas
- Širdies miozino inhibitorius: mavakamtenas (CYP2C19 silpno metabolizatoriaus fenotipo arba nenustatyto CYP2C19 fenotipo pacientams)
- Skalsių dariniai: dihidroergotaminas, ergotaminas, metilergometrinas
- VT motoriką skatinantys preparatai: cisapridas
- Imunosupresantai: voklosporinas
- Lipidus modifikuojantys vaistiniai preparatai: simvastatinas, lovastatinas, lomitapidas
- Mineralokortikoidų receptorių antagonistai: finerenonas
- Neuropsichiatriniai preparatai: kariprazinas
- Opioidų antagonistai: naloksegolis
- PDE5 inhibitoriai: avanafilis, tadalafilis, vartojamas plaučių arterinės hipertenzijos (PAH) gydymui, vardenafilis
- Raminamieji / migdomieji vaistiniai preparatai: daridoreksantas, geriamasis midazolamas, triazolamas

Dėl ilgo ensitrelviro pusinės eliminacijos periodo ir nuo laiko priklausomo mechanizmo fermentą slopinantis poveikis CYP3A gali išlikti 1–2 savaites po gydymo ensitrelviru.

Vaistiniai preparatai, kurie yra stiprūs CYP3A induktoriai, reikšmingai mažinantys ensitrelviro koncentraciją plazmoje, galimai susiję su virusologinio atsako praradimu ir galimu atsparumu:

- Antibiotikai: rifampicinas
- Priešvėžiniai vaistiniai preparatai: apalutamidas, enzalutamidas, mitotanas
- Antiepilepsiniai vaistiniai preparatai: karbamazepinas, fenitoinas
- Cistinės fibrozės transmembraninio laidumo reguliatoriaus stiprikliai: lumakaftoras / ivakaftoras
- Augaliniai preparatai: paprastoji jonažolė (*Hypericum perforatum*)

Zokovea negalima pradėti vartoti iškart po stiprių CYP3A induktorių vartojimo nutraukimo dėl neseniai nutraukto CYP3A induktoriaus uždelsto poveikio (žr. 4.5 skyrių).

Siekiant nustatyti tinkamą Zokovea vartojimo pradžios laiką, reikia apsvarstyti galimybę taikyti daugiadisciplininį metodą (pvz., įtraukiant gydytojus ir klinikinės farmakologijos specialistus), atsižvelgiant į neseniai nutraukto CYP3A induktoriaus uždelstą poveikį ir būtinybę pradėti gydymą Zokovea per 72 valandas arba po artimo kontakto su SARS-CoV-2 infekcija sergančiu asmeniu (žr. 4.2 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Vaisingos moterys

Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą. Prieš pradedant gydymą reikia atmesti nėštumo galimybę (žr. 4.3 ir 4.6 skyrius).

Sąveika su kitais vaistiniais preparatais

Kadangi ensitrelviras gali sąveikauti su CYP3A induktoriais arba vaistiniais preparatais, kurie yra CYP3A, P-gp arba BCRP substratai, skiriant Zokovea reikia atidžiai įvertinti kartu vartojamus vaistinius preparatus (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Gauta pranešimų apie anafilaksijos ir anafilaksinio šoko atvejus vartojant ensitrelvirą (žr. 4.8 skyrių). Jei atsiranda kliniškai reikšmingos anafilaksijos požymių ir simptomų, gydymą reikia nedelsiant nutraukti ir skirti tinkamus vaistinius preparatus ir (arba) taikyti palaikomąjį gydymą.

Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas

Farmakokinetikos ir klinikinių duomenų apie pacientus, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, nėra. Todėl Zokovea nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Natris

Kiekvienoje ensitrelviro tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kitų vaistinių preparatų poveikis ensitrelvirui

Ensitrelviras yra CYP3A, P-gp ir BCRP substratas.

CYP indukcija

Stiprus CYP3 induktorius karbamazepinas (100 mg du kartus per parą [1–3 dienos], 200 mg du kartus per parą [4–6 dienos], 300 mg du kartus per parą [7–18 dienos]) sumažino ensitrelviro AUC 46 %.

Manoma, kad vidutinio induktoriaus poveikis bus mažesnis, tačiau negalima atmesti kliniškai reikšmingo poveikio.

Taigi, ensitrelviro vartojant kartu su vaistiniais preparatais, kurie indukuoja CYP3A, gali sumažėti ensitrelviro koncentracija plazmoje ir sumažėti jo terapinis poveikis.

Stiprius CYP3A induktorius vartoti kartu su ensitrelviro draudžiama (žr. 4.3 skyrių), o vidutinio stiprumo CYP3A induktorius vartoti kartu su ensitrelviro nerekomenduojama, tačiau jeigu tai būtina, skiriančysis turėtų žinoti, kad dėl to gali sumažėti ensitrelviro ekspozicija ir gali sumažėti virusologinis atsakas.

CYP slopinimas

Stiprus CYP3A inhibitorius itrakonazolas (200 mg du kartus per parą 1 dieną, vėliau 200 mg kartą per parą) ensitrelviro AUC padidino 1,31 karto. Tai nėra laikoma kliniškai reikšminga ir ensitrelviro galima vartoti kartu su CYP3A inhibitoriais. Kadangi itrakonazolas taip pat yra P-gp ir BCRP inhibitorius, ensitrelviro taip pat galima vartoti kartu su šių transporterių inhibitoriais.

Ensitrelviro poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Ensitrelviras yra stiprus CYP3A4 inhibitorius.

CYP3A4 substratai

Zokvea yra stiprus CYP3A inhibitorius, nes 375/125 mg ensitrelviro padidino midazolamo C_{max} ir AUC atitinkamai 2,80 ir 6,77 karto ir padidina vaistinių preparatų, kuriuos daugiausia metabolizuoja CYP3A, koncentraciją plazmoje. Ensitrelviro vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurių klirensas labai priklauso nuo CYP3A ir kurių padidėjusi koncentracija plazmoje gali sukelti sunkių ir (arba) gyvybei pavojingų reiškinių, draudžiama (žr. 4.3 skyrių). Kartu vartoti kitų CYP3A substratų, kurie gali sukelti galimai reikšmingą sąveiką (žr. 1 lentelę), galima tik tuo atveju, jei nauda yra didesnė už riziką.

P-glikoproteino substratai

Ensitrelviras (500 mg vienkartinė dozė) padidino P-gp substrato digoksino C_{max} ir AUC_{0-inf} 2,17 ir 1,31 karto, todėl ensitrelviras yra P-gp inhibitorius. Reikia būti atsargiems tuo atveju, jeigu kartu gydoma siauro terapinio indekso jautriais P-gp substratai (pvz., digoksinu, dabigatranu). Reikia atidžiai stebėti vaistinio preparato saugumą ir veiksmingumą, o dozę atitinkamai koreguoti.

BCRP substratai

Ensitrelviras (500 mg vienkartinė dozė) padidino BCRP substrato rosuvastatino C_{max} ir AUC_{0-inf} 1,97 ir 1,65 karto, todėl ensitrelviras yra BCRP inhibitorius. Reikia būti atsargiems tuo atveju, jeigu kartu gydoma siauro terapinio indekso jautriais BCRP substratai.

OAT3 substratai

Remiantis *in vitro* tyrimais, yra galimybė, kad ensitrelviras slopins OAT3 esant kliniškai reikšmingoms koncentracijoms. Tyrimas *in vivo* nebuvo atliktas. Reikia būti atsargiems, kai siauro terapinio indekso OAT3 substratai (pvz., metotreksatas) skiriami kartu.

Geriamieji kontraceptikai

Buvo tiriamas ensitrelviro klinikinės dozės poveikis sudėtinių geriamųjų kontraceptikų (etinilestradiolio ir drospirenono) farmakokinetikai. Ensitrelviras nepaveikė etinilestradiolio farmakokinetikos ir drospirenono AUC padidino 1,81 karto. Tai laikoma kliniškai nereikšminga.

Kortikosteroidai

Buvo tirtas ensitrelviro (750 mg 1 dieną ir 250 mg 2–5 dienomis) poveikis deksametazono ir prednizolono (abu yra CYP3A4 substratai) farmakokinetikai. Kartu vartojant ensitrelviro, deksametazono ekspozicija padidėjo, o po paskutinės ensitrelviro dozės šis poveikis laikui bėgant sumažėjo. Deksametazono C_{max} ir AUC_{0-inf} 5 dieną padidėjo 1,47 ir 3,47 karto, 9 dieną – 1,24 ir 2,38 karto, o 14 dieną (10 dieną po paskutinės ensitrelviro dozės) – 1,17 ir 1,58 karto, palyginti su

rodikliu, nustatytu po vienkartinės vien tik deksametazono dozės vartojimo. Rekomenduojama atsargiai gydyti kartu su deksametazonu. Ensitreiviro vartojimas kliniškai reikšmingo poveikio prednizolono farmakokinetikai neturėjo.

CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 arba CYP2C19 substratai.

In vitro tyrimai su ensitreiviru parodė slopinantį poveikį CYP2C8 ir inducinį poveikį CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ir CYP2C19. *In vivo* tyrimų neatlikta. Ensitreiviras gali sumažinti CYP2B6 (pvz., bupropiono), CYP2C9 (pvz., S-varfarino) ir CYP2C19 (pvz., omeprazolo) substratų ekspoziciją. Be to, ensitreiviras gali padidinti arba sumažinti CYP2C8 substratų (pvz., repaglinido) ekspoziciją.

1 lentelėje pateiktas orientacinis vaistinių preparatų sąrašas, kuris nėra išsamus visų vaistinių preparatų, kuriuos draudžiama vartoti arba kurie gali sąveikauti su ensitreiviru, sąrašas.

1 lentelė. Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistinių preparatų klasė	Klasei priskiriami vaistiniai preparatai (AUC pokytis, C _{max} pokytis)	Klinikinės pastabos
Alfa ₁ -adrenoreceptorių antagonistas	↑ Alfuzosinas	Nerekomenduojama vartoti kartu su ensitreiviru, nes gali padidėti alfuzosino kiekis kraujyje.
Alfa – Adrenerginių receptorių antagonistas	↑ Silodosinas	Nerekomenduojama vartoti kartu su ensitreiviru, kadangi gali padidėti silodosino lygis kraujyje.
Analgetikai (narkotiniai)	↑ Buprenorfinas ↑ Fentanilis ↑ Metadonas ↑ Oksikodonas	Ensitreiviras slopina CYP3A, todėl tikėtina, kad dėl to padidės šių narkotinių analgetikų koncentracijos plazmoje. Jei būtina vartoti kartu su ensitreiviru, apsvarstykite šių narkotinių analgetikų dozės sumažinimą ir atidžiai stebėkite terapinį bei nepageidaujamą poveikį (įskaitant kvėpavimo slopinimą). Daugiau informacijos žr. atitinkamo vaistinio preparato PCS.
Vaistiniai preparatai nuo krūtinės anginos	↑ Ranolazinas	Vartojant kartu gali padidėti ranolazino koncentracija plazmoje, todėl jį vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).
Antiaritminiai vaistiniai preparatai	↑ Dronedaronas ↑ Chinidinas	Vartojant kartu, gali padidėti dronedarono ir chinidino koncentracija plazmoje, todėl kartu vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).
	↑ Dizopiramidas	Ensitreiviras gali padidinti dizopiramido koncentraciją plazmoje, todėl gali padidėti nepageidaujamų reiškinių, tokių kaip širdies aritmija, rizika. Reikia skirti atsargiai ir, jei įmanoma, rekomenduojama stebėti dizopiramido terapinę koncentraciją.
Antibiotikai	↑ Eritromicinas	Ensitreiviras slopina CYP3A, todėl tikėtina, kad dėl to padidės eritromicino koncentracija plazmoje. Kai eritromicino

1 lentelė. Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistinių preparatų klasė	Klasei priskiriami vaistiniai preparatai (AUC pokytis, C_{max} pokytis)	Klinikinės pastabos
		skiriama kartu su ensitrelviru, rekomenduojama atidžiai stebėti terapinį ir nepageidaujamą poveikį.
Priešvėžiniai vaistiniai preparatai	↑ Apalutamidas	Kartu vartoti draudžiama dėl galimo ensitrelviro virusologinio atsako praradimo, nes apalutamidas yra vidutinio stiprumo arba stiprus CYP3A4 induktorius (žr. 4.3 skyrių). Be to, ensitrelviras gali padidinti apalutamido koncentraciją plazmoje, dėl ko gali atsirasti sunkių nepageidaujamų reiškinių, įskaitant traukulius.
	↑ Neratinibas	Ensitrelviras gali padidinti neratinibo koncentraciją plazmoje. Todėl nerekomenduojama neratinibo vartoti kartu su ensitrelviru. Daugiau informacijos žr. neratinibo PCS.
	Enzalutamidas	Enzalutamidas yra stiprus CYP3A4 induktorius, todėl kartu vartoti draudžiama dėl galimo virusologinio atsako praradimo (žr. 4.3 skyrių).
Priešvėžiniai vaistiniai preparatai	↑ Aksitinibas ↑ Bortezomibas ↑ Bozutinibas ↑ Kabazitakselis ↑ Krizotinibas ↑ Dazatinibas ↑ Docetakselis ↑ Erlotinibas ↑ Gefitinibas ↑ Imatinibas ↑ Irinotekanas ↑ Lapatinibas ↑ Nilotinibas ↑ Panobinostatas ↑ Ponatinibas ↑ Ruksolitinibas ↑ Sunitinibas ↑ Temsirolimuzas	Ensitrelviras gali padidinti koncentraciją plazmoje, todėl gali padidėti nepageidaujamų reiškinių dažnis. Daugiau informacijos žr. atitinkamo vaistinio preparato PCS.
	Mitotanas	Kartu vartoti draudžiama dėl galimo virusologinio atsako praradimo (žr. 4.3 skyrių).
	↑ Ibrutinibas	Dėl ensitrelviro sukiamo CYP3A slopinimo gali padidėti ibrutinibo koncentracija plazmoje, todėl padidėja toksinio poveikio rizika, įskaitant naviko lizės sindromo riziką. Reikia vengti skirti

1 lentelė. Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistinių preparatų klasė	Klasei priskiriami vaistiniai preparatai (AUC pokytis, C _{max} pokytis)	Klinikinės pastabos
		ibrutinibo ir ensitrelviro kartu. Jei manoma, kad nauda yra didesnė už riziką ir reikia vartoti ensitrelviro, ibrutinibo dozę sumažinkite iki 140 mg ir atidžiai stebėkite, ar pacientui nepasireiškia toksinis poveikis.
	↑ Venetoklaksas	Dėl ensitrelviro sukeliama CYP3A slopinimo gali padidėti koncentracija plazmoje, todėl padidėja naviko lizės sindromo rizika vartojant pradinę dozę ir laipsniško dozės didinimo fazės metu, todėl kartu vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių). Pacientams, kurie baigė laipsniško dozės didinimo fazę ir vartojantiems stabilią venetoklakso paros dozę, vartojant kartu su stipriais CYP3A inhibitoriais, venetoklakso dozę reikia sumažinti iki 100 mg ar mažiau (arba bent 75 %, jei ji jau buvo koreguota dėl kitų priežasčių).
	↑ Ivosidenibas	Ensitrelviro gali padidinti ivosidenibo koncentraciją plazmoje, todėl gali padidėti toksiškumo rizika, įskaitant sunkių nepageidaujamų reiškinių, tokių kaip QT intervalo pailgėjimas, riziką. Ivosidenibas taip pat yra CYP3A induktorius ir dėl to gali sumažėti ensitrelviro ekspozicija bei galimas virusologinio atsako praradimas. Reikia vengti vartoti kartu (daugiau informacijos žr. ivosidenibo PCS).
	↑ Vinkristinas ↑ Vinblastinas	Vartojant kartu su ensitrelviru, gali padidėti koncentracija plazmoje, todėl gali išaugti nepageidaujamų reiškinių dažnis.
Antikoagulantai	↑ Apiksabanas	Kombinuoti P-gp ir stiprūs CYP3A4 inhibitoriai padidina apiksabano koncentraciją kraujyje ir padidina kraujavimo riziką. Dozavimo rekomendacijos apiksabano ir ensitrelviro skiriant kartu priklauso nuo apiksabano dozės. Jei apiksabano dozė yra 5 mg arba 10 mg du kartus per parą, apiksabano dozę sumažinkite 50 %. Pacientams, kurie jau vartoja

1 lentelė. Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistinių preparatų klasė	Klasei priskiriami vaistiniai preparatai (AUC pokytis, C_{max} pokytis)	Klinikinės pastabos
		2,5 mg apiksabano du kartus per parą, venkite kartu skirti ensitrelviro.
	↑ Cilostazolas	Ensitrelvirui slopinant CYP3A, gali padidėti cilostazolo koncentracija plazmoje. Rekomenduojama koreguoti cilostazolo dozę. Daugiau informacijos žr. cilostazolo PCS.
	↑ Varfarinas	Rekomenduojama stebėti antikoaguliacijos parametrus, kai varfarinas vartojamas kartu su ensitrelviru.
	↑ Dabigatranas	Tikėtina, kad kartu vartojant ensitrelviro, padidės dabigatrano koncentracija (dėl P-gp slopinimo), todėl padidėja kraujavimo rizika. Sumažinkite dabigatrano dozę arba venkite vartoti kartu.
	↑ Rivaroksabanas	Dėl CYP3A ir P-gp slopinimo padidėja rivaroksabano koncentracija plazmoje ir sustiprėja farmakodinaminis poveikis, todėl gali padidėti kraujavimo rizika. Todėl ensitrelviro nerekomenduojama skirti pacientams, vartojantiems rivaroksabaną.
Antiepilepsiniai vaistiniai preparatai	Karbamazepinas	Karbamazepinas sumažina ensitrelviro AUC ir C _{max} atitinkamai iki 46 % ir 38 %. Karbamazepinas yra stiprus CYP3A4 induktorius, todėl kartu vartoti draudžiama dėl galimo virusologinio atsako praradimo (žr. 4.3 skyrių).
	Fenitoinas	Fenitoinas yra stiprus CYP3A4 induktorius, todėl kartu vartoti draudžiama dėl galimo virusologinio atsako praradimo (žr. 4.3 skyrių).
	Fenobarbitalis Primidonas	Fenobarbitalis ir primidonas yra vidutinio stiprumo CYP3A4 induktoriai, todėl gali sumažėti ensitrelviro ekspozicija ir išnykti virusologinis atsakas.
Priešgrybeliniai vaistiniai preparatai	↑ Itrakonazolas	Itrakonazolas yra stiprus CYP3A4 inhibitorius ir padidina ensitrelviro AUC ir C _{max} atitinkamai 31 % ir 24 %; tai nelaikoma kliniškai aktualu. Ensitrelviras slopina CYP3A, todėl tikėtina, kad dėl to padidės itrakonazolo koncentracija

1 lentelė. Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistinių preparatų klasė	Klasei priskiriami vaistiniai preparatai (AUC pokytis, C_{max} pokytis)	Klinikinės pastabos
		plazmoje. Kai itrakonazolas skiriamas kartu su ensitrelviru, rekomenduojama atidžiai stebėti terapinį ir nepageidaujamą poveikį.
Vaistiniai preparatai nuo podagros	↑ Kolchicinas	Tikėtina, kad kolchicino koncentracija padidės dėl CYP3A4 slopinimo, kai bus vartojama kartu su ensitrelviru. Kartu vartoti draudžiama pacientams, kuriems yra inkstų ir (arba) kepenų funkcijos sutrikimas, dėl galimų sunkių ir (arba) gyvybei pavojingų reakcijų (žr. 4.3 skyrių). Pacientams, kurių inkstų funkcija normali, žr. kolchicino PCS.
Antihistaminai	↑ Terfenadinas	Vartojant padidėja terfenadino koncentracija plazmoje, todėl padidėja sunkių aritmijų susijusių su šiuo vaistiniu preparatu rizika. Todėl kartu su ensitrelviru vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).
Antimikobakteriniai vaistiniai preparatai	Rifampicinas	Rifampicinas yra stiprus CYP3A4 induktorius, todėl kartu vartoti draudžiama dėl galimo virusologinio atsako praradimo (žr. 4.3 skyrių).
	↑ Rifabutinas	Dėl ensitrelviro sukeliama CYP3A slopinimo tikėtina, kad rifabutino ekspozicija padidės.
Antipsichoziniai vaistiniai preparatai	↑ Lurazidonas ↑ Pimozidas ↑ Kvetiapinas	Vartojant kartu tikėtinas lurasidono, pimozido, kvetiapino koncentracijos plazmoje padidėjimas, todėl tai draudžiama (žr. 4.3 skyrių).
Antipsichoziniai vaistiniai preparatai	↑ Aripiprazolas	Rekomenduojama koreguoti aripiprazolo dozę, nes ensitrelviras greičiausiai padidins aripiprazolo koncentraciją plazmoje dėl CYP3A slopinimo. Daugiau informacijos žr. aripiprazolo PCS.
	↑ Haloperidolis	Ensitrelviras slopina CYP3A, todėl tikėtina, kad dėl to padidės haloperidolio koncentracijos plazmoje.
Antitromboziniai vaistiniai preparatai	↑ Tikagreloras	Kartu vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).
Beta-adrenoceptorų agonistai (ilgo veikimo)	↑ Salmeterolis	Ensitrelviras slopina CYP3A, todėl tikėtinas žymus salmeterolio koncentracijos plazmoje padidėjimas, dėl kurio padidėja su salmeteroliu susijusių širdies ir kraujagyslių sistemos

1 lentelė. Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistinių preparatų klasė	Klasei priskiriami vaistiniai preparatai (AUC pokytis, C _{max} pokytis)	Klinikinės pastabos
		nepageidaujamų reiškinių, įskaitant QT intervalo pailgėjimą, širdies perplakimus ir sinusinę tachikardiją, rizika. Todėl reikia vengti vartoti kartu su ensitrelviru.
Kalcio kanalų blokatoriai	↑ Amlodipinas ↑ Felodipinas ↑ Nifedipinas ↑ Verapamilis	Ensitrelviras slopina CYP3A, todėl tikėtina, kad dėl to padidės kalcio kanalų antagonistų koncentracija plazmoje. Jei skiriama kartu, reikia atidžiai stebėti terapinį bei nepageidaujamą poveikį. Daugiau informacijos žr. atskirų kalcio kanalų antagonistų PCS.
Širdies glikozidai	↑ Digoksinas (31 %, 117 %)	Ši sąveika atsiranda dėl to, kad ensitrelviras modifikuoja P-gp sąlygojamą digoksino išstūmimą. Jei įmanoma, stebėkite digoksino kiekį ir digoksino saugumą bei veiksmingumą.
Širdį ir kraujagysles veikiantys vaistiniai preparatai	↑ Eplerenonas ↑ Ivabradinas	Kartu vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).
	↑ Guanfacinas	Ensitrelviras slopina CYP3A, todėl tikėtina, kad dėl to padidės guanfacino koncentracija plazmoje. Rekomenduojama koreguoti dozę, žr. guanfacino PCS.
	↑ Mavakamtenas	Kartu vartoti CYP2C19 silpno metabolizatoriaus fenotipo arba nenustatytų CYP2C19 fenotipų pacientams draudžiama (žr. 4.3 skyrių).
	↑ Riociguatas	Dėl ensitrelviro sukiamo CYP3A ir P-gp slopinimo gali padidėti koncentracija plazmoje. Nerekomenduojama riociguato vartoti kartu su ensitrelviru.
Kortikosteroidai	↑ Budezonidas ↑ Ciklezonidas ↑ Deksametazonas (247 %, 47 %) ↑ Metilprednizolonas	Ensitrelviras slopina CYP3A ir didina deksametazono koncentraciją plazmoje. Taip pat tikėtina, kad dėl to padidės budezonido, ciklezonido ir metilprednizolono koncentracijos plazmoje. Rekomenduojama atsargiai vartoti kartu, žr. atskiras PCS.
Cistinės fibrozės transmembraninio laidumo reguliatoriaus stiprikliai	Lumakaftoras / ivakaftoras	Lumakaftoras / ivakaftoras yra stiprus CYP3A4 induktorius, todėl kartu vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).
Ligos eigą modifikuojantis priešreumatinis vaistinis preparatas	↑ Metotreksatas	Ensitrelviras gali slopinti OAT3, todėl tikėtina, kad dėl to padidės metotreksato koncentracija

1 lentelė. Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistinių preparatų klasė	Klasei priskiriami vaistiniai preparatai (AUC pokytis, C_{max} pokytis)	Klinikinės pastabos
		plazmoje. Gydant abiem preparatais reikia būti atsargiems.
Dopamino agonistai	↑ Bromokriptinas	Ensirelviras slopina CYP3A, todėl tikėtina, kad dėl to padidės bromokriptino koncentracija plazmoje.
Skalsių dariniai	↑ Dihidroergotaminas ↑ Ergotaminas ↑ Metilergometrinas	Kartu vartoti draudžiama dėl galimo ūminio skalsių toksinio poveikio, kuriam būdingas kraujagyslių spazmas ir galūnių bei kitų audinių, įskaitant centrinę nervų sistemą, išemija (žr. 4.3 skyrių).
Vaistiniai preparatai virškinimo traktui	↑ Aprepitantas, ↑ Loperamidas	Ensirelviras slopina CYP3A, todėl tikėtina, kad dėl to padidės aprepitanto ir loperamido koncentracijos plazmoje.
VT motoriką skatinantys preparatai	↑ Cisapridas	Ensirelviras gali padidinti cisaprido koncentraciją plazmoje, todėl gali padidėti šio vaistinio preparato sukeltų sunkių aritmijų rizika, todėl kartu vartoti su ensirelviru draudžiama (žr. 4.3 skyrių).
Augaliniai vaistiniai preparatai (depresijai gydyti)	Paprastoji jonažolė	Augalinių vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra paprastosios jonažolės (<i>Hypericum perforatum</i>), kartu su ensirelviru vartoti draudžiama dėl rizikos, kad gali sumažėti ensirelviro koncentracija plazmoje ir klinikinis veiksmingumas (žr. 4.3 skyrių).
ŽIV CCR5 antagonistas	↑ Maravirokas	Tikėtina, kad ensirelviras padidins maraviroko koncentraciją plazmoje dėl CYP3A slopinimo. Daugiau informacijos žr. maraviroko PCS.
ŽIV nenukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai	Efavirenas Etravirinas	Efavirenas ir etravirinas yra vidutinio stiprumo CYP3A4 induktoriai, todėl gali sumažėti ensirelviro ekspozicija ir galimai būti prarastas virusologinis atsakas.
HMG-CoA reduktazės inhibitoriai (statinai)	↑ Lovastatinas ↑ Simvastatinas	Kartu vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).
	↑ Atorvastatinas	Ensirelviras slopina CYP3A, todėl tikėtina, kad dėl to padidės atorvastatino koncentracija plazmoje. (žr. atorvastatino PCS).
	↑ Rozuvastatinas (65 %, 97 %)	Ensirelviras slopina BCRP, todėl didina rozuvastatino koncentraciją plazmoje. (žr. rozuvastatino PCS).

1 lentelė. Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistinių preparatų klasė	Klasei priskiriami vaistiniai preparatai (AUC pokytis, C_{max} pokytis)	Klinikinės pastabos
Vaistiniai preparatai nuo hiperparatiroidizmo	↑ Cinakalcetas	Ensirelviras slopina CYP3A, todėl tikėtina, kad dėl to padidės cinakalceto koncentracija plazmoje. Gali prireikti koreguoti dozę.
Imunosupresantai	↑ Voklosporinas	Kartu vartoti draudžiama dėl galimo ūminio ir (arba) lėtinio nefrotoksiškumo (žr. 4.3 skyrių).
	Kalcineurino inhibitoriai: ↑ Ciklosporinas ↑ Takrolimuzas	Ensirelviras slopina CYP3A, todėl tikėtina, kad dėl to padidės ciklosporino ir takrolimuzo koncentracija plazmoje. Toks vartojimas kartu gali būti svarstomas tik atidžiai ir reguliariai stebint imunosupresantų koncentraciją kraujyje, siekiant sumažinti imunosupresanto dozę pagal naujausias dozavimo rekomendacijas, kad būtų išvengta per didelės imunosupresanto ekspozicijos bei dėl to padaugėjusių sunkių nepageidaujamų reakcijų. Svarbu, kad atidžiai ir reguliariai stebėti ne tik vartojimo kartu su ensirelviru metu, bet ir po gydymo ensirelviru.
	↑ Everolimuzas ↑ Sirolimuzas	Ensirelviras slopina CYP3A, todėl tikėtina, kad dėl to padidės everolimuzo ir sirolimuzo koncentracijos plazmoje. Toks vartojimas kartu gali būti svarstomas tik atidžiai ir reguliariai stebint imunosupresantų koncentraciją kraujyje, siekiant sumažinti imunosupresanto dozę pagal naujausias dozavimo rekomendacijas, kad būtų išvengta per didelės imunosupresanto ekspozicijos bei dėl to padaugėjusių sunkių nepageidaujamų reakcijų. Svarbu, kad atidžiai ir reguliariai stebėti ne tik vartojimo kartu su ensirelviru metu, bet ir po gydymo ensirelviru.
Janus kinazės (JAK) inhibitoriai	↑ Tofacitinibas	Ensirelviras slopina CYP3A, todėl tikėtina, kad dėl to padidės tofacitinibo koncentracija plazmoje. Rekomenduojama koreguoti tofacitinibo dozę. Daugiau informacijos žr. tofacitinibo PCS.
Mikrosominio trigliceridus pernešančio baltymo (MTTP) inhibitoriai	↑ Lomitapidas	Ensirelviras slopina CYP3A, todėl tikėtina, kad dėl to padidės lomitapido koncentracija plazmoje.

1 lentelė. Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistinių preparatų klasė	Klasei priskiriami vaistiniai preparatai (AUC pokytis, C_{max} pokytis)	Klinikinės pastabos
		Kartu vartoti draudžiama dėl galimo toksinio poveikio kepenims (žr. 4.3 skyrių).
Vaistiniai preparatai nuo migrenos	↑ Eletriptanas	Ensirelviras slopina CYP3A, todėl tikėtina, kad dėl to padidės eletriptano koncentracija plazmoje. Ensirelviro draudžiama vartoti su eletriptanu.
Mineralokortikoidų receptorių antagonistai	↑ Finerenonas	Kartu vartoti draudžiama dėl galimų sunkių nepageidaujamų reakcijų, įskaitant hiperkalemiją, hipotenziją ir hiponatremiją (žr. 4.3 skyrių).
Neuropsichiatriniai preparatai	↑ Kariprazinas	Kartu vartoti draudžiama dėl padidėjusio kariprazino ir jo aktyvių metabolitų ekspozicijos plazmoje (žr. 4.3 skyrių).
Opioidų antagonistai	↑ Nalokseglas	Kartu vartoti draudžiama dėl galimų opioidų vartojimo nutraukimo simptomų (žr. 4.3 skyrių).
PDE5 inhibitoriai nuo plaučių arterinės hipertenzijos	↑ Tadalafilis	Ensirelviras slopina CYP3A, todėl tikėtina, kad dėl to padidės tadalafilio koncentracija plazmoje. Kartu vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).
PDE5 inhibitoriai nuo erekcijos disfunkcijos	↑ Avanafilis ↑ Sildenafilis ↑ Tadalafilis ↑ Vardenafilis	Ensirelviras slopina CYP3A, todėl tikėtina, kad dėl to padidės avanafilio, sildenafilio, tadalafilio ir vardenafilio koncentracija plazmoje. Vartoti kartu su avanafilium ir vardenafilium yra draudžiama (žr. 4.3 skyrių).
Raminamieji	↑ Triazolamas	Kartu vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).
Raminamieji / migdomieji	↑ Daridoreksantas	Kartu vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).
	↑ Zopiklonas	Ensirelviras slopina CYP3A, todėl tikėtina, kad dėl to padidės zopiklono koncentracija plazmoje. Gali prireikti koreguoti dozę.
	↑ Geriamasis midazolamas (577 %, 180 %)	Ensirelviras slopina CYP3A, todėl didina midazolamo koncentraciją plazmoje. Vartoti kartu su geriamuoju midazolamu draudžiama (žr. 4.3 skyrių). Vartojant kartu su parenteriniu midazolamu, reikia būti atsargiems.
Selektyvūs vazopresino V2-receptoriniai antagonistai	↑ Tolvaptanas	Ensirelviras slopina CYP3A, todėl tikėtina, kad dėl to padidės tolvaptano koncentracijos plazmoje. Pacientams

1 lentelė. Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistinių preparatų klasė	Klasei priskiriami vaistiniai preparatai (AUC pokytis, C _{max} pokytis)	Klinikinės pastabos
		rekomenduojama mažinti tolvaptano dozę. Daugiau informacijos žr. tolvaptano PCS.
Urologiniai vaistiniai preparatai	↑ Oksibutinas	Ensirelviras slopina CYP3A, todėl tikėtina, kad dėl to padidės oksibutinino koncentracija plazmoje.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpisVaisingos moterys / kontracepcija vyrams ir moterims

Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo ensirelviru metu ir 2 savaites po paskutinės ensirelviro dozės (žr. 5.2 ir 5.3 skyrius). Prieš pradėdant gydymą privaloma atmesti nėštumo galimybę.

Nėštumas

Duomenų apie ensirelviro vartojimą nėštumo metu nepakanka. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Ensirelviro draudžiama vartoti nėštumo metu (žr. 4.3 skyrių).

Žindymas

Nežinoma, ar ensirelviro išsiskiria į gydytų moterų pieną. Ikikliniškas tyrimas su žiurkėmis parodė, kad ensirelviro išsiskiria į pieną (žr. 5.3 skyrių). Pavojaus žindomam vaikui negalima atmesti. Todėl gydymo metu ir 2 savaites po paskutinės ensirelviro dozės žindyti nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

Vaisingumas

Ensirelviro poveikis žmogaus vaisingumui neištirtas. Remiantis tyrimų su gyvūnais duomenimis, nėra įrodymų, kad ensirelviras turi įtakos vyrų ar moterų vaisingumui (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Zokovea gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikisSaugumo duomenų santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos: hipertrigliceridemija (5,4 %), galvos skausmas (2,7 %), viduriavimas (1,9 %) ir pykinimas (1,1 %).

Sunkiausios nepageidaujamos reakcijos yra anafilaksija ir anafilaksinis šokas (dažnis nežinomas).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Vaistinio preparato saugumo duomenys pagrįsti remiantis klinikinių tyrimų metu ir po spontaninių pranešimų gautais duomenimis apie nepageidaujamas reakcijas. Toliau pateiktoje 2 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos pagal organų sistemų klases ir dažnį. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo

$\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas	Dažnis nežinomas *
Imuninės sistemos sutrikimai					Anafilaksija, anafilaksinis šokas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Hipertrigliceridemija	Dislipidemija		
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai			Hiperbilirubinemija		
Nervų sistemos sutrikimai		Galvos skausmas			
Virškinimo trakto sutrikimai		Viduriavimas, Pykinimas	Vėmimas Nemalonus pojūtis pilve, Dispepsija		
Odos ir poodinio audinio sutrikimai			Bėrimas, Egzema, Dilgėlinė, Niežėjimas	Vaistų sukeltas bėrimas	

*Po pateikimo rinkai gauti duomenys

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Specifinio Zokovea priešnuodžio nėra. Perdozavus reikia pradėti taikyti bendrąsias palaikomąsias priemones, atsižvelgiant į paciento požymius ir simptomus.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – sisteminiam vartojimui skirti antivirusiniai vaistiniai preparatai, proteazės inhibitoriai, ATC kodas – J05AE16.

Veikimo mechanizmas

Ensitrelviras selektyviai slopina SARS-CoV-2 3C tipo (3CL) proteazę – būtiną fermentą, dalyvaujantį apdorojant SARS-CoV-2 geno koduojamą poliproteiną. Tai slopina SARS-CoV-2 replikaciją. Nustatyta, kad SARS-CoV-2 3CL proteazės aktyvumą 50 % slopinanti ensitrelviro koncentracija (IC₅₀) yra 0,0132 μmol/l.

Antivirusinis poveikis

Antivirusinis ensitrelviro aktyvumas prieš klinikinius SARS-CoV-2 izoliatus, įskaitant virusines padermes su spyglio baltymo mutacijomis, tokias kaip 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) ir Omicron (B.1.1.529) padermės, buvo nustatytas naudojant VeroE6/TMPRSS2 ląsteles. 50 % efektyvi ensitrelviro koncentracija (EC_{50}) SARS-CoV-2 atžvilgiu svyravo nuo 0,20 iki 0,99 $\mu\text{mol/l}$.

Po viruso perdavimo *in vitro* veikiant ensitrelvirui buvo identifikuoti SARS-CoV-2 nsp5 regiono aminorūgščių pakeitimai D48G, M49L, P52S, S144A ir M49L/S144A. Ensitrelviro pokyčio vertės, palyginti su rekombinantiniu SARS-CoV-2 su D48G, M49L, P52S, S144A ir M49L/S144A pakeitimais, buvo atitinkamai 4,3, 17, 3,7, 9,2 ir 100.

Tyrimas 2206T1331 iš 243 mITT populiacijos ensitrelviro grupės (iš viso 1 030 pacientų) tiriamųjų, kurių PGR po dozės buvo teigiamas (nustatyta centrinėje laboratorijoje), 51 tiriamajam po dozės vartojimo nustatyti nsp5 sekos duomenys. Iš 51 tiriamąjo 19 tiriamųjų buvo nustatyti ensitrelviro TEAAS nsp5 regione: M49L 10 tiriamųjų, T25A 4 tiriamiesiems, M49I 3 tiriamiesiems ir P52S 3 tiriamiesiems (įskaitant 1 tiriamąjį, kuriam nustatyti M49L ir T25A).

Pokyčio daugiklių vertės, lyginant ensitrelvirą su rekombinantinės SARS-CoV-2 nešikliais T25A, M49I, M49L ir P52S atitinkamai yra 14,1, 5,3, 17 ir 3,7.

Ensitrelviro TEAAS apibrėžimas: amino rūgščių pakeitimas, patvirtintas ≥ 3 tiriamiesiems, kuriems nustatyta gydymo sukeltų amino rūgščių pakeitimų, kurių mutacijų dažnis $\geq 15\%$ ir $\geq 2,5$ karto didesnis (palyginti su placebo), palyginus su tiriamųjų, kuriems gydymo sukeltų amino rūgščių pakeitimų, kurių mutacijų dažnis $\geq 15\%$, bet kurioje ensitrelviro grupėje ITT populiacijoje.

Farmakodinaminis poveikis

Atlikus koncentracijos QTc analizę, pagrįstą duomenimis gautais po vienkartinės 20–2 000 mg ensitrelviro dozės pavartojimo, ensitrelviro koncentracijos plazmoje intervale QTc pailgėjimo nepastebėta.

Klinikinis veiksmingumas

Tyrimas 2206T1331

Tai buvo 3 fazės daugiacentris, dvigubai koduotas, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamas tyrimas, skirtas įvertinti ensitrelviro veiksmingumą ir saugumą simptominės SARS-CoV-2 infekcijos profilaktikai asmenims po kontakto su simptomine COVID-19 liga sergančiu asmeniu namų aplinkoje per 72 valandas. Tyrimas buvo atliktas šiose šalyse: Argentinoje, Japonijoje, Pietų Afrikoje, JAV ir Vietname. Tinkami tiriamieji (12 metų ir vyresni) atsitiktinai buvo paskirstyti į ensitrelviro grupę arba placebo grupę (1:1).

- Ensitrelviro grupė:
1 dieną buvo skirta 375 mg įsotinamoji dozė. Po to 2–5 dienomis buvo skiriama 125 mg palaikomoji dozė.
- Placebo grupė:
atitinkantis placebo buvo skiriamas vieną kartą per parą 5 dienas.

Iš viso 2 387 tiriamųjų buvo atsitiktinai suskirstyti į grupes, į mITT populiaciją buvo įtrauktas 2 041 tiriamasis. mITT populiacija buvo apibrėžta kaip visi atsitiktinai paskirstyti gaunantys dozes tiriamieji, kuriems buvo patvirtintas neigiamas SARS-CoV-2 RT-PGR rezultatas (centrinė laboratorija).

Vyrų procentinė dalis ensitrelviro grupėje buvo 43,3 %, o placebo grupėje – 38,0 %, o moterų procentinė dalis ensitrelviro grupėje buvo 56,7 %, o placebo grupėje – 62,0 %. Nuo 12 iki < 18 metų tiriamųjų procentinė dalis ensitrelviro grupėje buvo 6,2 %, o placebo grupėje – 5,3 %, 18–64 metų tiriamųjų procentinė dalis ensitrelviro grupėje buvo 84,2 %, o placebo grupėje – 85,8 %, 65 metų bei vyresnių tiriamųjų procentinė dalis ensitrelviro grupėje buvo 9,6 %, o placebo grupėje – 8,9 %.

Simptominė COVID-19 buvo apibrėžta kaip centrinės laboratorijos patvirtintas teigiamas AT-PGR tyrimas ir ≥ 1 iš 14 nurodytų COVID-19 simptomų pasireiškimas bent 48 valandas (arba pablogėjimas [simptomo įverčio padidėjimas nuo pradinio įvertinimo], jei jau buvo į COVID-19 panašių simptomų).

Pagrindinė vertinamoji baigtis – tiriamųjų, sergančių simptomine COVID-19 iki 10 dienos (95 % PI) mITT populiacijoje, dalis buvo 2,9 % (30/1 030; 95 % PI: 1,97 %, 4,13 %) ensitrelviro grupėje ir 9,0 % (91/1 011; 95 % PI: 7,31 %, 10,94 %) placebo grupėje. Simptominės COVID-19 rizikos santykis tiriamiesiems, atsitiktinai paskirtiems į ensitrelviro grupę, palyginti su tiriamaisiais, atsitiktinai paskirtiems į placebo grupę, buvo 0,33 (0,22; 0,49) ($p < 0,0001$).

Nekoreguotos aprašomosios pogrupio analizės rezultatais pagal geografinį regioną, Japonijoje simptominė COVID-19 iki 10 dienos pasireiškė 11 iš 266 dalyvių (4,1 %; 95 % PI: 2,08 %, 7,28 %) ensitrelviro grupėje ir 62 iš 270 dalyvių (23,0 %; 95 % PI: 18,08 %, 28,45 %) placebo grupėje, o tai atitinka rizikos santykį 0,18 (95 % PI: 0,10; 0,33). Šiaurės Amerikoje simptominė COVID-19 iki 10 dienos pasireiškė 15 iš 692 dalyvių (2,2 %; 95 % PI: 1,22 %, 3,55 %) ensitrelviro grupėje ir 25 iš 683 dalyvių (3,7 %; 95 % PI: 2,38 %, 5,36 %) placebo grupėje, o tai atitinka rizikos santykį 0,60 (95 % PI: 0,32; 1,12). Likusio pasaulio pogrupyje (Argentinoje, Pietų Afrikoje ir Vietname) simptominė COVID-19 iki 10 dienos pasireiškė 4 iš 72 dalyvių (5,6 %; 95 % PI: 1,53 %, 13,62 %) ensitrelviro grupėje ir 4 iš 58 dalyvių (6,9 %; 95 % PI: 1,91 %, 16,73 %) placebo grupėje, o tai atitinka rizikos santykį 0,84 (95 % PI: 0,27; 2,61).

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Zokovea tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis COVID-19 profilaktikai po kontakto (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Išgėrus ensitrelviro 375 mg įsotinamąją dozę vieną kartą per parą 1 dieną ir 125 mg palaikomasias dozes 2–5 dienomis, ensitrelviro $C_{\max}$ ir $AUC_{0-\tau}$ geometrinis vidurkis (GV%) 1 dieną buvo atitinkamai 19,7 $\mu\text{g/ml}$ (21,1 %) ir 325,0 $\mu\text{g val./ml}$ (15,7 %), o 5 dieną – atitinkamai 24,8 $\mu\text{g/ml}$ (13,4 %) ir 475,5 $\mu\text{g val./ml}$ (15,0 %). Laiko iki $C_{\max}$ ($T_{\max}$) mediana yra nuo 2,75 iki 3,25 valandos. Absoliutusias ensitrelviro biologinis prieinamumas nenustatytas.

Maisto poveikis absorbcijai per burną

Sveikiems suaugusiems, kuriems buvo skirta viena 375 mg ensitrelviro dozė per burną po valgio (po riebių ir kaloringų pusryčių), AUC padidėjo maždaug 25 %, o $T_{\max}$ mediana pailgėjo nuo 2,50 val. (nevalgius) iki 6,00 val. (po valgio), tačiau tai neturėjo įtakos ensitrelviro $C_{\max}$. Kliniškai reikšmingo ensitrelviro ekspozicijos skirtumo nevalgius ir pavalgius nebuvo, nors $T_{\max}$ pailgėjo pavalgius, palyginti su nevalgius.

Pasiskirstymas

Žmogaus serumo baltymų prisijungimo santykis yra 97,7–98,7 %.

Sveikiems suaugusiems vyrams japonams nevalgius išgėrus vienkartinę ensitrelviro (suspensijos) 20–2 000 mg dozę, geometrinis tariamasis pasiskirstymo tūris galutinėje eliminacijos fazėje buvo nuo 13,5 iki 20,6 l.

Biotransformacija

In *vitro* tyrimas parodė, kad keli CYP fermentai, įskaitant CYP3A, prisidėjo prie ensitrelviro triazolo N-desmetilo susidarymo.

Sveikiems suaugusiems nevalgius išgėrus vienkartinę ensitrelviro dozę, plazmoje buvo nustatytas daugiausia nepakitęs ensitrelviras, o kaip metabolitas plazmoje buvo nustatytas chlorintas ensitrelviro metabolitas. Nedideli metabolitų kiekiai buvo nustatyti šlapime (ensitrelviro triazolo N-desmetilas, ensitrelviro indazolo N-desmetilas ir nežinomas 1-as metabolitas) ir išmatose (N-deindazolino ensitrelviro forma, ensitrelviro triazolo N-desmetilas, ensitrelviro indazolo N-desmetilas, ensitrelviro 3-indazolinonas, ensitrelviro indazolo 4-Cl ir kitas nežinomas 2-as metabolitas).

Eliminacija

Didžioji dalis ensitrelviro išsiskiria su tulžimi, o nedidelė dalis išsiskiria per inkstus. Sveikiems savanoriams išgėrus 375 mg [^{14}C]-ensitrelviro (suspensijos), apie 65 % ir 26 % dozės išsiskyrė su išmatomis ir šlapimu. Nepakitęs ensitrelviras buvo daugiausia randamas plazmoje, tai sudarė maždaug 90 % bendro radioaktyvumo plazmoje.

Po vienkartinės per burną vartojamos įsotinamosios ensitrelviro 375 mg dozės 1 dieną ir palaikomosios 125 mg dozės nuo 2 iki 5 dienos, geometrinis vidutinis galutinės pusinės eliminacijos periodas 5 dieną buvo 58 valandos.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Ensitrelviras pasižymėjo beveik tiesine farmakokinetika sveikiems suaugusiems savanoriams nevalgius vartojant 20–2 000 mg (suspensijos) dozes.

Ypatingos populiacijos

Atliekant populiacijos farmakokinetikos analizę, kliniškai reikšmingų ensitrelviro farmakokinetikos skirtumų vertinant pagal amžių (nuo 12 iki 91 metų), lytį ar rasę / etninę kilmę nepastebėta.

Senyvi pacientai

≥ 65 metų senyvų pacientų ekspozicija buvo panaši į sveikų suaugusiųjų tiriamųjų.

Kūno masė

Nustatyta tendencija, kad didesnė ekspozicija atitiko mažesnę kūno masę, tačiau tai nebuvo laikoma kliniškai reikšminga.

Vaikų populiacija

Ensitrelviro farmakokinetikos tyrimų su kūdikiais ir vaikais iki 12 metų neatlikta (žr. 4.2 skyrių).

Paaugliai, kurie vartojo ensitrelviro, svėrė nuo 32 kg iki 112 kg. Farmakokinetinė analizė patvirtino, kad paauglių ensitrelviro ekspozicija buvo panaši į suaugusiųjų.

Sutrikusi inkstų funkcija

Ensitrelviro farmakokinetikos tyrimai buvo atlikti su pacientais, kurių inkstų funkcija sutrikusi. Lyginant su sveikais asmenimis iš kontrolinės grupės, neturinčiais inkstų funkcijos sutrikimo, ensitrelviro $C_{\max}$ ir AUC_{inf} padidėjo atitinkamai 1,32 ir 1,44 karto pacientams, kuriems yra lengvas inkstų funkcijos sutrikimas, 1,33 ir 1,49 karto pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, ir 1,11 ir 1,60 karto pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas.

Inkstų funkcijos sutrikimas neturi kliniškai reikšmingo poveikio ensitrelviro farmakokinetikai (žr. 4.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Ensitrelviro farmakokinetikos tyrimai buvo atlikti su pacientais, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas.

Lyginant su sveikais asmenimis iš kontrolinės grupės, neturinčiais kepenų funkcijos sutrikimo, ensitrelviro $C_{\max}$ ir AUC_{inf} buvo atitinkamai 0,89 ir 1,03 karto pacientams, kuriems yra lengvas kepenų

funkcijos sutrikimas, bei 0,74 ir 0,87 karto pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas. Todėl lengvas ir vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas neturi kliniškai reikšmingo poveikio ensitrelviro farmakokinetikai (žr. 4.2 skyrių).

Ensitrelviro farmakokinetikos tyrimų su pacientais, turinčiais sunkų kepenų funkcijos sutrikimą, neatlikta (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Iprastinių farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo ir genotoksiškumo tyrimų ikiklinikiniai duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Remiantis ikiklinikinių bendrojo toksinio poveikio tyrimų rezultatais, ensitrelviro neigiamas poveikis yra sumažėjęs maisto suvartojimas, eritrocitų parametru sumažėjimas, uždegiminiai pokyčiai keliuose organuose, sumažėjęs trombocitų skaičius ir vėmimas. Rezultatai stebimi esant 2–3 kartus didesnei ekspozicijai nei klinikinė dozė. 2 ir 4 savaičių trukmės geriamojo vaistinio preparato toksiškumo tyrimuose su beždžionėmis, skiriant dozes, kurios buvo 8,0 ar daugiau kartų didesnės už klinikinę ekspozicijos dozę, kepenų vartų venoje, tulžies pūsleje ir plaučiuose / bronchuose buvo pastebėta uždegiminių ląstelių, daugiausia mononuklearinių ląstelių, infiltracija.

Kancerogeniškumo tyrimų su ensitrelviru neatlikta.

Ensitrelviras neturėjo įtakos žiurkių patinų ir patelių vaisingumui ar ankstyvam embrionų vystymuisi, kai buvo skiriamos 8,2–10 kartų didesnės dozės nei klinikinė ekspozicijos dozė.

Embrionų ir vaisiaus vystymosi tyrime su žiurkėmis ensitrelviras nesukėlė embrionų ir vaisiaus įgimtų formavimosi ydų ar žūties, kai buvo skiriamas 6,6 karto didesnėmis dozėmis nei klinikinė ekspozicijos dozė. Tačiau, skiriant 1 000 mg/kg/parą dozę, kuri yra 6,6 karto didesnė už klinikinę ekspozicijos dozę, patelėms buvo pastebėtas sumažėjęs maisto suvartojimas ir kūno svoris, taip pat nežymus vaisiaus augimo sulėtėjimas ir didelis trumpų papildomų šonkaulių išsivystymo dažnis.

Embriono ir vaisiaus vystymosi tyrime su triušiais ensitrelviras sukėlė embrionų ir vaisiaus žūtį arba įgimtų formavimosi ydų, kartu su sunkiu toksiniu poveikiu patelėms, triušių organogenezės metu nuolat skiriant dozes, atitinkamai 5,0 ir 7,4 karto didesnes nei klinikinė ekspozicijos dozė. Skiriant dozes, atitinkamai 5,0 ir 7,4 karto didesnes nei klinikinė ekspozicijos dozė, pastebėti pokyčiai buvo ašinio skeleto formavimosi ydos ir su stuburo formavimosi ydomis susiję pokyčiai, pvz., krūtinės ląstos skeleto variacijos bei trumpa uodega. Taip pat dažnai pasitaikė visiškai susiformavę papildomi šonkauliai ir (arba) papildomi juosmens slanksteliai, kaip skeleto variacija. Be to, 1 patelei, paskyrus 5,0 kartus didesnę dozę nei klinikinė ekspozicijos dozė, buvo nustatytas su toksiniu poveikiu patelei susijęs abortas.

Žiurkių vystymosi iki atsivedimo bei po jo ir motinos funkcijos tyrime buvo stebėtas išgyvenamumo sumažėjimas 4 dieną po atsivedimo ir jauniklių augimo sulėtėjimas, skiriant 6,6 karto didesnę už klinikinę ekspozicijos dozę.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Manitolis (E421)
Kroskarmeliozės natrio druska (E468)
Hidroksipropilceliuliozė (E463)
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas (E551)
Mikrokristalinė celiuliozė (E460)
Magnio stearatas (E470b)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

PVC / PCTFE ir aliuminio folijos lizdinės plokštelės.

Kartono dėžutė su lizdine plokšte, kurioje iš viso yra 7 tabletės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų atliekoms tvarkyti nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/26/2062/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Shionogi B.V.
Herengracht 464
Amsterdam
1017 CA
Nyderlandai

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Zokovea 125 mg tabletės
ensitrelvirum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra ensitrelviro fumaro rūgšties, atitinkančios 125 mg ensitrelviro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Tabletė

7 tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

Negalima kramtyti, laužyti ar smulkinti.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

8. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**9. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

10. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

11. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/26/2062/001

12. SERIJOS NUMERIS

Lot

13. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Zokovea 125 mg tabletės

14. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

15. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zokovea 125 mg tabletės
ensitrelvirum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Shionogi ir įmonės logotipas

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Zokovea 125 mg tabletės ensitrelviras (*ensitrelvirum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Zokovea ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Zokovea
3. Kaip vartoti Zokovea
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Zokovea
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Zokovea ir kam jis vartojamas

Zokovea sudėtyje yra veikliosios medžiagos ensitrelviro. Tai vaistas, kuris padeda kovoti su virusinėmis infekcijomis visame organizme. Tai antivirusinis vaistas, skirtas suaugusiems ir 12 metų bei vyresniems paaugliams, siekiant užkirsti kelią COVID-19 po sąlyčio su SARS-CoV-2 – virusu, sukeliančiu šią ligą.

COVID-19 sukelia virusas, vadinamas koronavirusu. Zokovea sustabdo viruso dauginimąsi ląstelėse, o tai savo ruožtu sustabdo viruso dauginimąsi organizme. Tai gali padėti Jūsų organizmui įveikti virusinę infekciją ir užkirsti kelią sunkios ligos išsivystymui.

2. Kas žinotina prieš vartojant Zokovea

Zokovea vartoti draudžiama:

- jeigu yra alergija ensitrelvirui ar bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jūs esate nėščia;
- jeigu naudojate bet kurį iš šių vaistų, nes juos vartojant kartu su Zokovea gali pasireikšti sunkus ar gyvybei pavojingas šalutinis poveikis arba tai gali paveikti Zokovea veiksmingumą:
 - chinidinas, dronaderonas, ranolazinas (nereguliariam širdies ritmui gydyti);
 - kolchicinas (podagrai gydyti);
 - pimozidas (sunkiems tikams gydyti);
 - lurazidonas, kariprazinas (šizofrenijai gydyti);
 - kветiapinas (nuo bipolinio sutrikimo)
 - tikagreloras (kraujo krešulių prevencijai);
 - eplerenonas, ivabradinas, mavakamtenas (širdies sutrikimams gydyti);
 - dihidroergotaminas, ergotaminas, metilergometrinas (galvos skausmui slopinti);
 - voklosporinas (imuninei sistemai slopinti);

- simvastatinas, lomitapidas ir lovastatinas (cholesterolio koncentracijai mažinti);
- finerenonas (lėtinei inkstų ligai gydyti);
- tadalafilis (plautinei arterinei hipertenzijai gydyti);
- triazolamas, geriamasis midazolamas ir daridoreksantas (miego sutrikimams gydyti);
- venetoklaksas, apalutamidas, enzalutamidas ir mitotanas (vėžiui gydyti);
- karbamazepinas ir fenitoinas (epilepsijai gydyti);
- rifampicinas (kai kurioms sunkioms infekcijoms, įskaitant tuberkuliozę, gydyti);
- lumakافتoras ir ivakaftoras (cistinei fibrozei gydyti);
- paprastoji jonažolė (*Hypericum perforatum*; augalinis vaistas nuo depresijos ir nerimo);
- terfenadinas (antihistamininis preparatas);
- naloksegolis ir cisapridas (nuo vidurių užkietėjimo);
- avanafilis ir vardenafilis (nuo vyrų erekcijos disfunkcijos).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Alerginės reakcijos

Zokovea vartojantiems žmonėms gali pasireikšti alerginės reakcijos, įskaitant sunkias alergines reakcijas (vadinamas anafilaksija), net ir po 1 dozės.

Kepenų liga

Jeigu sergate kepenų liga, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Vaikams ir paaugliams

Neduokite Zokovea jaunesniems nei 12 metų vaikams, nes šis vaistas šioje amžiaus grupėje nebuvo tirtas.

Kiti vaistai ir Zokovea

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Tai galioja ir vaistams, vartojamiems nuo:

Kraujo ir širdies (kraujagyslių) ligų:

- nereguliaraus širdies plakimo, pvz., dizopiramidas;
- aukšto kraujospūdžio, pvz., amlodipinas, nifedipinas, felodipinas, verapamilis;
- širdies sutrikimų, pvz., guanfacinas, riociguatas, digoksinas;
- didelei cholesterolio koncentracijai kraujyje mažinti, pvz., atorvastatinas, rozuvastatinas;

Infekcinių ligų:

- infekcijų, įskaitant pvz., eritromicinas, rifabutinas (antibiotikai);
- grybelinių infekcijų, pvz., itakonazolas (priešgrybeliniai vaistai);
- ŽIV infekcijos, pvz., maravirokas, efavirenzas, etravirinas;

Psichinės sveikatos ligų:

- psichikos ar nuotaikos sutrikimų, pvz., haloperidolis, aripiprazolas;
- psichozės, pvz., bromokriptinas (dopamino receptorių agonistai);
- streso pvz., zopiklonas, parenterinis midazolamas (raminamieji ir migdomieji vaistai);

Uždegiminių ligų:

- uždegimo, pvz., budezonidas, ciklezonidas, deksametazonas, metilprednizolonas (steroidai ir kortikosteroidai);
- reumatoidinio artrito, psoriazinio artrito, ankilozuojančio spondilito arba opinio kolito, pvz., tofacitinibas, metotreksatas;

Kitų ligų:

- stipraus skausmo, pvz., fentanilis, oksikodonas, metadonas, buprenorfinas;
- plaučių sutrikimų, pvz., salmeterolis;
- inkstų ligos, pvz., cinakalcetas, tolvaptanas;

- virškinimo sutrikimų, pvz., aprepitantas, loperamidas;
- hiperaktyvios šlapimo pūslės, pvz., tolterodinas, oksibutinas;
- erekcijos disfunkcijos (dar vadinamos impotencija), pvz., sildenafilis, tadalafilis;
- vėžio, pvz., docetakselis, temsirolimuzas, gefitinibas, dazatinibas, erlotinibas, lapatinibas, borteomibas, imatinibas, sunitinibas, bosutinibas, kabazitakselis, krizotinibas, panobinostatas, ponatinibas, riksositinibas, aksitinibas, nilotinibas, irinotekanas, vinkristinas, vinblastinas, ibrutinibas, neratinibas;
- autoimuninėms ligoms gydyti arba po organų transplantacijos, pvz., ciklosporinas, takrolimuzas, everolimuzas, sirolimuzas;
- epilepsijos (prieepuolių), pvz., fenobarbitalis, primidonas;
- galvos skausmo, pavyzdžiui, eletriptanas.
- kraujui skystinti (antikoagulantai), pvz., varfarinas, apiksabanas, cilostazolas, dabigatranas, rivaroksabanas;
- gerybinės prostatos hiperplazijos, pvz., alfuzosinas, silodosinas

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Daugelis vaistų sąveikauja su ensitrelviru. **Sudarykite savo vaistų sąrašą**, kad galėtumėte parodyti savo gydytojui ir vaistininkui.

Nepradėkite vartoti naujo vaisto nepasakę gydytojui ar vaistininkui, jie patars, ar saugu vartoti Zokovea kartu su kitais vaistais.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Nevartokite Zokovea, jei esate nėščia.

Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą (apsaugos nuo nėštumo priemonės) gydymo ensitrelviru metu ir dvi savaites po paskutinės ensitrelviro dozės. Prieš pradėdant gydymą reikia atmesti nėštumo galimybę.

Vartojant Zokovea ir 2 savaites po Zokovea vartojimo nutraukimo, negalima žindyti kūdikio. Todėl, kad nėra informacijos apie Zokovea vartojimą žindymo laikotarpiu ir nežinoma, ar vaistas patenka į motinos pieną.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Zokovea gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neturėtų veikti.

Zokovea sudėtyje yra natrio

Kiekvienoje šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Zokovea

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kiek reikia vartoti

Gydymo kursas trunka 5 dienas.

Rekomenduojama dozė yra:

- 1 diena: vienu metu išgerkite 3 tabletes (bendra dozė 375 mg);
- 2, 3, 4 ir 5 dienos: išgerkite po 1 tabletę per parą (125 mg).

Kaip vartoti

Zokovea reikia išgerti kuo greičiau ir per 72 valandas po artimo kontakto su COVID-19 sergančiu asmeniu.

Zokovea galima vartoti su maistu arba be jo:

- Nurykite nesusmulkintas tabletes užsigerdami vandeniu.
- Tablečių nekramtykite, nelaužykite ir netraiškykite.

Ką daryti pavartojus per didelę Zokovea dozę

Jei pavartojote per didelę Zokovea dozę, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vaistininką arba nedelsdami vykite į artimiausią ligoninės skubios pagalbos skyrių.

Pamiršus pavartoti Zokovea

Jeigu pamiršote dozę, suvartokite ją iš karto, kai tik prisiminsite. Tačiau, jeigu jau beveik laikas kitai dozei, praleistos dozės nebevartokite ir kitą įprastą dozę suvartokite numatytu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Zokovea

Net jei jaučiatės geriau, nenustokite vartoti šio vaisto nepasitarę su gydytoju. Tačiau, turite nustoti vartoti šį vaistą, jeigu turite sunkios alerginės reakcijos požymių, nurodytų pakuotės lapelio 4 skyriuje.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkūs šalutiniai poveikiai:

Nustokite vartoti Zokovea ir **nedelsdami** kreipkitės į gydytoją arba vykite į artimiausią skubios pagalbos skyrių, jei Jums pasireiškia bet kuris iš šių simptomų:

Sunkios alerginės reakcijos požymiai (dažnis nežinomas)

- sunku ryti ar kvėpuoti;
- liežuvio, burnos ir veido patinimas;
- gerklės spaudimas;
- užkimimas;
- niežėjimas;
- odos bėrimas.

Kiti šalutiniai poveikiai:

Praneškite gydytojui, jeigu pastebėsite kurį nors toliau nurodytą šalutinį poveikį.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- galvos skausmas
- viduriavimas
- pykinimas (šleikštulys)
- padidėjęs tam tikrų riebalų (lipidų), vadinamų trigliceridais, kiekis kraujyje

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- padidėjęs kepenų gaminamos medžiagos (bilirubino) kiekis kraujyje
- vėmimas
- nemalonus pojūtis pilve (pilvo srities)
- nevirškinimas (dispepsija)
- odos bėrimas
- egzema
- niežintis išbėrimas (dilgėlinė)
- niežinti oda (niežulys)

Reti šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų)

- odos alergija, pasireiškianti bėrimu, paraudimu ir nedideliais iškilimais (išbėrimas dėl vaisto)

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Zokovea

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ar lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Zokovea sudėtis

Veiklioji medžiaga yra ensitrelviras. Kiekvienoje tabletėje yra ensitrelviro fumaro rūgšties, atitinkančios 125 mg ensitrelviro.

Pagalbinės medžiagos yra manitolis (E421), kroskarmeliozės natrio druska (E468), hidroksipropilceliuliozė (E463), bevandenis koloidinis silicio dioksidas (E551), mikrokristalinė celiuliozė (E460) ir magnio stearatas (E470b).

Zokovea išvaizda ir kiekis pakuotėje

Maždaug 9 mm, apvalios, nuo baltos iki šviesiai gelsvos spalvos tabletės, kurių vienoje pusėje įspaustas įmonės logotipas ir „711“, o kitoje pusėje – „125“.

Zokovea supakuotas į dėžutę su PVC / PCTFE lizdine plokšte, kurioje iš viso yra 7 tabletės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas .

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>