

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zokovea 125 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur ensitrelvīra fumarātu, kas atbilst 125 mg ensitrelvīra (*ensitrelvirum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Tablete

Aptuveni 9 mm apaļas, baltas līdz gaiši dzeltenbaltas tabletes ar iespiestu uzņēmuma logotipu un “711” vienā pusē un “125” otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Zokovea ir indicētas COVID-19 pēcekspozīcijas profilaksei pieaugušajiem un pusaudžiem vecumā no 12 gadiem.

Zokovea jālieto saskaņā ar oficiālajiem ieteikumiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Pieaugušie un pusaudži no 12 gadu vecuma

Ieteicamā deva pacientiem no 12 gadu vecuma ir 375 mg ensitrelvīra iekšķīgi vienu reizi dienā

1. dienā un 125 mg vienreiz dienā no 2. līdz 5. dienai kopumā 5 dienas.

Lietošanu ieteicams sākt pēc iespējas ātrāk un 72 stundu laikā pēc cieša kontakta ar personu, kurai ir SARS-CoV-2 infekcija (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Izlaista deva

Izlaistas devas gadījumā pacientam tā jālieto pēc iespējas ātrāk un jāatsāk parastā devu lietošanas shēma. Ja gandrīz pienācis laiks nākamajai devai, pacients nedrīkst lietot izlaisto devu, un tā vietā jālieto nākamā deva parastajā iepļānotajā laikā. Pacients nedrīkst dubultot devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Īpašas pacientu grupas

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Zokovea nav ieteicama lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

Pacientiem no 65 gadu vecuma devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Zokovea drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 12 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Šīs zāles var lietot ar vai bez ēdiena (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tabletes jānorij veselas, uzdzerot ūdeni, un tās nedrīkst košļāt, salauzt vai sasmalcināt.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Grūtnieces (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).

Tālāk uzskaitītās zāles ir daļa no piemēriem, un tās netiek uzskatītas par visaptverošu visu iespējamo zāļu sarakstu, kas ir kontrindicētas lietošanai kopā ar ensitrelvīru.

Zāles, kuru klīrenss ir ļoti atkarīgs no CYP3A un kurām paaugstināta koncentrācija plazmā ir saistīta ar nopietnām un/vai dzīvībai bīstamām reakcijām:

- antianginālie līdzekļi: ranolazīns;
- antiaritmiskie līdzekļi: dronaderons, hinidīns;
- pretvēža līdzekļi: venetoklakss (devas uzsākšanas laikā un devas palielināšanas fāzē pacientiem ar hronisku limfoleikozi/sīkšņu limfocitāro limfomu);
- pretpodagras līdzekļi: kolhicīns (pacientiem ar nieru un/vai aknu darbības traucējumiem);
- antihistamīna līdzekļi: terfenadīns;
- antipsihotiskie līdzekļi: lurazidons, pimozīds, kvetiapīns;
- antitrombotiskie līdzekļi: tikagrelors;
- kardiovaskulārie līdzekļi: eplerenons, ivabradīns;
- sirds miozīna inhibitori: mavakamtens (pacientiem ar CYP2C19 vāju metabolizētāja fenotipu vai nenoteiktu CYP2C19 fenotipu);
- melno rudzu graudu alkaloīdu atvasinājumi: dihidroergotamīns, ergotamīns, metilergometrīns;
- kuņģa un zarnu trakta motoriku veicinoši līdzekļi: cisapīds;
- imūnsupresanti: voklosporīns;
- lipīdus modificējošie līdzekļi: simvastatīns, lovastatīns, lomitapīds;
- minerālkortikoīdu receptoru antagonisti: finerenons;
- neiropsihiatriskie līdzekļi: kariprazīns;
- opioīdu antagonisti: nalokseģols;
- PDE5 inhibitori: avanafilis, tadalafilis, lietojot plaušu arteriālās hipertensijas (PAH) ārstēšanai, vardenafilis;
- sedatīvie līdzekļi/miega zāles: daridoreksants, perorāls midazolāms, triazolāms.

Ensitrelvīra ilgā eliminācijas pusperioda un no laika atkarīgā darbības mehānisma dēļ enzīmus inhibējošā ietekme uz CYP3A var saglabāties 1–2 nedēļas pēc ārstēšanas ar ensitrelvīru.

Zāles, kas ir spēcīgi CYP3A induktori, kuru lietošana var izraisīt būtisku ensitrelvīra koncentrācijas samazināšanos plazmā, kas, savukārt, var būt saistīta ar iespējamu viroloģiskās atbildes reakcijas zudumu un rezistences attīstības risku:

- antibiotikas: rifampicīns;
- pretvēža līdzekļi: apalutamīds, enzalutamīds, mitotāns;
- pretkrampju līdzekļi: karbamazepīns, fenitoīns;
- cistiskās fibrozes transmembrānās vadītspējas regulatora pastiprinātāji: lumakaftors/ivakaftors;
- augu izcelsmes līdzekļi: asinszāle (*Hypericum perforatum*).

Zokovea nedrīkst sākt lietot uzreiz pēc spēcīgu CYP3A induktoru lietošanas pārtraukšanas, jo nesen pārtrauktā CYP3A induktora iedarbība izzūd ar aizkavēšanos (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Jāapsver starpdisciplināra pieeja (piemēram, ārstu un klīniskās farmakoloģijas speciālistu iesaistīšana), lai noteiktu atbilstošu laiku Zokovea lietošanas uzsākšanai, ņemot vērā nesen pārtrauktā CYP3A induktora aizkavēto iedarbību un nepieciešamību uzsākt Zokovea lietošanu 72 stundu laikā pēc ciešas saskares ar personu, kurai ir SARS-CoV-2 infekcija (skatīt 4.2. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā jālieto efektīva kontracepcija. Pirms ārstēšanas uzsākšanas jāizslēdz grūtniecība (skatīt 4.3. un 4.6. apakšpunktu).

Mijiedarbība ar citām zālēm

Tā kā ensitrelvīrs var mijiedarboties ar CYP3A induktoriem vai zālēm, kas ir CYP3A, P-gp vai BCRP substrāti, parakstot Zokovea, rūpīgi jāizvērtē vienlaicīgi lietotās zāles (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

Paaugstinātas jutības reakcijas

Ir ziņots par anafilaksi un anafilaktisko šoku, lietojot ensitrelvīru (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja rodas klīniski nozīmīgas anafilakses pazīmes un simptomi, ārstēšana nekavējoties jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstošu zāļu lietošana un/vai atbalstoša aprūpe.

Smagi aknu darbības traucējumi

Farmakokinētiskie un klīniskie dati par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav pieejami. Tādēļ Zokovea nav ieteicams lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Nātrijs

Ensitrelvīra tabletes satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, — būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citu zāļu ietekme uz ensitrelvīru

Ensitrelvīrs ir CYP3A, P-gp un BCRP substrāts.

CYP indukcija

Spēcīgs CYP3A induktors karbamazepīns (100 mg divreiz dienā [no 1. līdz 3. dienai], 200 mg divreiz dienā [no 4. līdz 6. dienai], 300 mg divreiz dienā [no 7. līdz 18. dienai]) samazināja ensitrelvīra AUC par 46 %.

Paredzams, ka vidēji spēcīga induktora ietekme būs mazāka, bet klīniski nozīmīgu efektu nevar izslēgt.

Līdz ar to ensitrelvīra vienlaicīga lietošana ar zālēm, kas inducē CYP3A, var samazināt ensitrelvīra koncentrāciju plazmā un samazināt tā terapeitisko iedarbību.

Vienlaicīga spēcīgu CYP3A induktoru un ensitrelvīra lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu) un vienlaicīga vidēji spēcīgu CYP3A induktoru un ensitrelvīra lietošana nav ieteicama, taču, ja tas ir nepieciešams, ārstam jāzina, ka tas var izraisīt ensitrelvīra iedarbības samazināšanos un iespējamu virusoloģiskās atbildes reakcijas zudumu.

CYP inhibīcija

Spēcīgais CYP3A inhibitors itrakonazols (200 mg divreiz dienā 1. dienā un pēc tam 200 mg reizi dienā) palielināja ensitrelvīra AUC 1,31 reizes. To neuzskata par klīniski nozīmīgu, un ensitrelvīru var lietot kopā ar CYP3A inhibitoriem. Tā kā itrakonazols ir arī P-gp un BCRP inhibitors, ensitrelvīru var lietot arī kopā ar šo transportvielu inhibitoriem.

Ensitrelvīra ietekme uz citām zālēm

Ensitrelvīrs ir spēcīgs CYP3A4 inhibitors.

CYP3A4 substrāti

Zokovea ir spēcīgs CYP3A inhibitors, jo, lietojot ensitrelvīru 375/125 mg kopā ar midazolāmu, midazolāma $C_{\max}$ un AUC attiecīgi palielinājās par 2,80 un 6,77 reizēm, kā arī tika palielināta zāļu, kuras galvenokārt metabolizē CYP3A, koncentrācija plazmā. Ensitrelvīra vienlaicīga lietošana ar zālēm, kuru klīrenss ir ļoti atkarīgs no CYP3A un kurām paaugstināta koncentrācija plazmā ir saistīta ar nopietniem un/vai dzīvībai bīstamiem notikumiem, ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Citu CYP3A substrātu vienlaicīga lietošana, kas var izraisīt potenciāli nozīmīgu mijiedarbību (skatīt 1. tabulu), jāapsver tikai tad, ja ieguvums atsvēr risku.

P-glikoproteīna substrāti

Ensitrelvīrs (500 mg vienreizēja deva) palielināja P-gp substrāta digoksīna $C_{\max}$ un AUC_{0-12h} 2,17 un 1,31 reizi, tādējādi ensitrelvīrs ir P-gp inhibitors. Jāievēro piesardzība vienlaicīgas ārstēšanas gadījumā ar jutīgiem P-gp substrātiem ar šauru terapeitisko indeksu (piemēram, digoksīnu, dabigatranu). Jāveic zāļu drošuma un efektivitātes rūpīga uzraudzība, un devu var attiecīgi pielāgot.

BCRP substrāti

Ensitrelvīrs (500 mg vienreizēja deva) palielināja BCRP substrāta rosuvastatīna $C_{\max}$ un AUC_{0-12h} 1,97 un 1,65 reizes, tādējādi ensitrelvīrs ir BCRP inhibitors. Jāievēro piesardzība vienlaicīgas ārstēšanas gadījumā ar jutīgiem BCRP substrātiem ar šauru terapeitisko indeksu.

OAT3 substrāti

Pamatojoties uz *in vitro* pētījumiem, klīniski nozīmīgās koncentrācijās ensitrelvīram ir potenciāls inhibēt OAT3. Nav veikti *in vivo* pētījumi. Jāievēro piesardzība, vienlaicīgi lietojot OAT3 substrātus ar šauru terapeitisko indeksu (piemēram, metotreksātu).

Iekšķīgi lietojamie kontracepcijas līdzekļi

Tika pētīta ensitrelvīra klīniskās devas ietekme uz kombinēto iekšķīgi lietojamo kontracepcijas līdzekļu (etinilestradiola un drospirenona) FK. Ensitrelvīrs neietekmēja etinilestradiola FK un palielināja drospirenona AUC 1,81 reizes. Tas netiek uzskatīts par klīniski nozīmīgu.

Kortikosteroīdi

Tika pētīta ensitrelvīra (750 mg 1. dienā un 250 mg no 2. līdz 5. dienai) ietekme uz deksametazona un prednizolona (abi ir CYP3A4 substrāti) farmakokinētiku. Lietojot vienlaicīgi ar ensitrelvīru, deksametazona iedarbība palielinājās, un šī iedarbība laika gaitā samazinājās pēc pēdējās ensitrelvīra devas lietošanas. Deksametazona $C_{\max}$ un $AUC_{0-\infty}$ 5. dienā palielinājās 1,47 reizes un 3,47 reizes, šie parametri 9. dienā palielinājās 1,24 reizes un 2,38 reizes, un 14. dienā (10. dienā pēc pēdējās ensitrelvīra devas) palielinājās 1,17 reizes un 1,58 reizes, salīdzinot ar tikai deksametazona lietošanu vienu reizi. Vienlaicīgas ārstēšanas ar deksametazonu gadījumā ieteicams ievērot piesardzību. Ensitrelvīra lietošana neietekmēja prednizolona farmakokinētiku klīniski nozīmīgā veidā.

CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 vai CYP2C19 substrāti

In vitro pētījumos ar ensitrelvīru konstatēja inhibējošu ietekmi uz CYP2C8 un inducējošu ietekmi uz CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 un CYP2C19. Nav veikti *in vivo* pētījumi. Ensitrelvīrs var samazināt CYP2B6 (piemēram, bupropiona), CYP2C9 (piemēram, S-varafarīna) un CYP2C19 (piemēram, omeprazola) substrātu iedarbību. Turklāt ensitrelvīrs var palielināt vai samazināt CYP2C8 substrātu iedarbību (piemēram, repaglinīdu).

1. tabulā uzskaitītās zāles ir ceļvedis, un tās netiek uzskatītas par visaptverošu visu iespējamo zāļu sarakstu, kas ir kontrindicētas vai var mijiedarboties ar ensitrelvīru.

1. tabula. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Zāļu klase	Zāles klasē (AUC izmaiņas, $C_{\max}$ izmaiņas)	Klīniskie komentāri
Alfa ₁ adrenoreceptoru antagonists	↑ Alfuzosīns	Vienlaicīga lietošana ar ensitrelvīru nav ieteicama, jo var paaugstināties alfuzosīna līmenis asinīs.
Alfa–adrenergisko receptoru antagonists	↑ Silodozīns	Vienlaicīga lietošana ar ensitrelvīru nav ieteicama, jo var paaugstināties silodozīna līmenis asinīs.
Pretsāpju līdzekļi (narkotiskie)	↑ Buprenorfīns ↑ Fentanils ↑ Metadons ↑ Oksikodons	Ensitrelvīrs inhibē CYP3A, un tāpēc ir paredzams, ka tas palielinās šo narkotisko pretsāpju līdzekļu koncentrāciju plazmā. Ja nepieciešama vienlaicīga ensitrelvīra lietošana, apsveriet šo narkotisko pretsāpju līdzekļu devas samazināšanu un rūpīgi uzraugiet terapeitisko un nevēlamo ietekmi (ieskaitot elpošanas nomākumu). Papildinformāciju skatiet atsevišķajos zāļu aprakstos.
Antianginālie līdzekļi	↑ Ranolazīns	Vienlaicīga lietošana var palielināt ranolazīna koncentrāciju plazmā, tāpēc tā ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Antiaritmiskie līdzekļi	↑ Dronedarons ↑ Hinidīns	Vienlaicīga lietošana var izraisīt paaugstinātu dronedarona un hinidīna koncentrāciju plazmā, tāpēc tā ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
	↑ Disopiramīds	Ensitrelvīrs var palielināt disopiramīda koncentrāciju plazmā, kas var izraisīt

1. tabula. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Zāļu klase	Zāles klasē (AUC izmaiņas, C_{max} izmaiņas)	Klīniskie komentāri
		paaugstinātu nevēlamu blakusparādību, piemēram, sirds aritmijas, risku. Ir jāievēro piesardzība, un ieteicams kontrolēt disopīramīda terapeitisko koncentrāciju, ja šāda kontrole ir pieejama.
Antibiotikas	↑ Eritromicīns	Ensitrelovīrs inhibē CYP3A, un tāpēc ir paredzams, ka tas palielinās eritromicīna koncentrāciju plazmā. Lietojot eritromicīnu vienlaicīgi ar ensitrelovīru, ieteicams rūpīgi kontrolēt terapeitisko iedarbību un blakusparādības.
Pretvīrusu zāles	↑ Apalutamīds	Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta iespējamās ensitrelovīra viroloģiskās atbildes reakcijas zuduma dēļ, jo apalutamīds ir vidēji spēcīgs līdz spēcīgs CYP3A4 induktors (skatīt 4.3. apakšpunktu). Turklāt ensitrelovīrs var palielināt apalutamīda koncentrāciju plazmā, kas var izraisīt iespējamus smagus nevēlamus notikumus, tostarp krampjus.
	↑ Neratinibs	Ensitrelovīrs var palielināt neratiniba koncentrāciju plazmā. Tādēļ neratiniba lietošana vienlaicīgi ar ensitrelovīru nav ieteicama. Papildinformāciju skatiet neratiniba zāļu aprakstā.
	Enzalutamīds	Enzalutamīds ir spēcīgs CYP3A4 induktors, un vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta iespējama viroloģiskās atbildes reakcijas zuduma dēļ (skatīt 4.3. apakšpunktu).

1. tabula. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Zāļu klase	Zāles klasē (AUC izmaiņas, C_{max} izmaiņas)	Klīniskie komentāri
Pretvēža zāles	↑ Aksitinibs ↑ Bortezomibs ↑ Bosutinibs ↑ Kabazitaksels ↑ Krizotinibs ↑ Dasatinibs ↑ Docetaksels ↑ Erlotinibs ↑ Gefitinibs ↑ Imatinibs ↑ Irinotekāns ↑ Lapatinibs ↑ Nilotinibs ↑ Panobinostats ↑ Ponatinibs ↑ Ruksolitinibs ↑ Sunitinibs ↑ Temsirolims	Ensitrelvīrs var palielināt koncentrāciju plazmā, kā rezultātā var palielināties nevēlamo blakusparādību biežums. Papildinformāciju skatiet atsevišķajā zāļu aprakstā.
	Mitotāns	Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta iespējamās viroloģiskās atbildes reakcijas zuduma dēļ (skatīt 4.3. apakšpunktu).
	↑ Ibrutinibs	Ibrutiniba koncentrācija plazmā var palielināties ensitrelvīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ, kā rezultātā palielinās toksicitātes risks, tostarp audzēja līzes sindroma risks. Jāizvairās no vienlaicīgas ibrutiniba un ensitrelvīra lietošanas. Ja ieguvums atsver risku un jālieto ensitrelvīrs, samaziniet ibrutiniba devu līdz 140 mg un rūpīgi uzraugiet, vai pacientam nav toksicitātes.
	↑ Venetoklakss	Koncentrācija plazmā var palielināties ensitrelvīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ, kā rezultātā palielinās audzēja līzes sindroma risks devas lietošanas sākumā un pakāpeniskas palielināšanas fāzē, un tādēļ tas ir kontrindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pacientiem, kuri pabeiguši pakāpenisko devas palielināšanas fāzi un lieto pastāvīgu venetoklaksa dienas devu, samaziniet venetoklaksa devu līdz 100 mg vai mazāk (vai vismaz par 75 %, ja deva jau ir mainīta citu iemeslu dēļ), ja to lieto kopā ar spēcīgiem CYP3A inhibitoriem.
	↑ Ivosidenibs	Ensitrelvīrs var palielināt ivosideniba koncentrāciju plazmā, kas var palielināt toksicitātes risku, tostarp tādu nopietnu nevēlamu blakusparādību kā QT intervāla

1. tabula. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Zāļu klase	Zāles klasē (AUC izmaiņas, C_{max} izmaiņas)	Klīniskie komentāri
		pagarināšanās risku. Ivosidenibs ir arī CYP3A induktors, un tas var izraisīt ensitrelvīra iedarbības samazināšanos un iespējamu viroloģiskās atbildes reakcijas zudumu. Jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas (plašāku informāciju skatīt ivosideniba zāļu aprakstā).
	↑ Vinkristīns ↑ Vinblastīns	Lietojot kopā ar ensitrelvīru, koncentrācija plazmā var palielināties, kā rezultātā var palielināties nevēlamo blakusparādību biežums.
Antikoagulanti	↑ Apiksabāns	Kombinētie P-gp un spēcīgi CYP3A4 inhibitori paaugstina apiksabāna līmeni asinīs un palielina asiņošanas risku. Devu ieteikumi apiksabāna un ensitrelvīra vienlaicīgai lietošanai ir atkarīgi no apiksabāna devas. Lietojot apiksabāna devu 5 mg vai 10 mg divreiz dienā, apiksabāna devu samaziniet par 50 %. Pacienti, kuri jau lieto apiksabānu 2,5 mg divreiz dienā, izvairieties no vienlaicīgas lietošanas ar ensitrelvīru.
	↑ Cilostazols	Ensitrelvīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ cilostazola koncentrācija plazmā var palielināties. Ieteicama cilostazola devas pielāgošana. Papildinformāciju skatiet cilostazola zāļu aprakstā.
	↑ Varfarīns	Ieteicams novērot antikoagulācijas parametrus, ja varfarīnu lieto vienlaicīgi ar ensitrelvīru.
	↑ Dabigatrāns	Paredzams, ka vienlaicīga ensitrelvīra lietošana palielinās dabigatrāna koncentrāciju (P-gp inhibēšanas dēļ), kā rezultātā palielinās asiņošanas risks. Samaziniet dabigatrāna devu vai izvairieties no vienlaicīgas lietošanas.
	↑ Rivaroksabāns	CYP3A un P-gp inhibīcija izraisa paaugstinātu rivaroksabāna līmeni plazmā un farmakodinamisko iedarbību, kas var izraisīt paaugstinātu asiņošanas risku. Tādēļ ensitrelvīra lietošana nav ieteicama pacientiem, kuri saņem rivaroksabānu.
Pretkrampju līdzekļi	Karbamazepīns	Karbamazepīns samazina ensitrelvīra AUC un C _{max} attiecīgi par 46 % un 38 %. Karbamazepīns ir spēcīgs CYP3A4 induktors, un vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta iespējama viroloģiskās atbildes reakcijas zuduma dēļ (skatīt 4.3. apakšpunktu).

1. tabula. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Zāļu klase	Zāles klasē (AUC izmaiņas, C_{max} izmaiņas)	Klīniskie komentāri
	Fenitoīns	Fenitoīns ir spēcīgs CYP3A4 induktors, un vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta iespējama viroloģiskās atbildes reakcijas zuduma dēļ (skatīt 4.3. apakšpunktu).
	Fenobarbitāls Primidons	Fenobarbitāls un primidons ir vidēji spēcīgi CYP3A4 induktori, un tas var izraisīt ensitrelvīra iedarbības samazināšanos un iespējamu viroloģiskās atbildes reakcijas zudumu.
Pretsēnīšu līdzekļi	↑ Itrakonazols	Itrakonazols ir spēcīgs CYP3A4 inhibitors un palielina ensitrelvīra AUC un C _{max} attiecīgi par 31 % un 24 %, kas netiek uzskatīts par klīniski nozīmīgu. Ensitrelvīrs inhibē CYP3A, un tāpēc ir paredzams, ka tas palielinās itrakonazola koncentrāciju plazmā. Lietojot itrakonazolu vienlaicīgi ar ensitrelvīru, ieteicams rūpīgi kontrolēt terapeitisko iedarbību un blakusparādības.
Pretpodagras līdzekļi	↑ Kolhicīns	Lietojot vienlaicīgi ar ensitrelvīru, paredzams, ka kolhicīna koncentrācija palielināsies CYP3A4 inhibīcijas dēļ. Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta pacientiem ar nieru un/vai aknu darbības traucējumiem nopietnu un/vai dzīvībai bīstamu reakciju iespējamības dēļ (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pacientiem ar normālu nieru darbību skatīt kolhicīna zāļu aprakstu.
Antihistamīna līdzekļi	↑ Terfenadīns	Palielināta terfenadīna koncentrācija plazmā, līdz ar to palielinot šī līdzekļa izraisītu nopietnu aritmiju risku. Tādēļ vienlaicīga lietošana ar ensitrelvīru ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Antimikobakteriālie līdzekļi	Rifampicīns	Rifampicīns ir spēcīgs CYP3A4 induktors, un vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta iespējama viroloģiskās atbildes reakcijas zuduma dēļ (skatīt 4.3. apakšpunktu).
	↑ Rifabutīns	Ir sagaidāms rifabutīna iedarbības pieaugums ensitrelvīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ.
Antipsihotiskie līdzekļi	↑ Lurazidons ↑ Pimozīds ↑ Kvetiapīns	Vienlaicīga lietošana, visticamāk, izraisīs lurazidona, pimozīda, kvetiapīna koncentrācijas palielināšanos plazmā un tāpēc ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
	↑ Aripiprazols	Ieteicams pielāgot aripiprazola devu, jo paredzams, ka ensitrelvīrs izraisīs aripiprazola koncentrācijas plazmā

1. tabula. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Zāļu klase	Zāles klasē (AUC izmaiņas, C_{max} izmaiņas)	Klīniskie komentāri
		palielināšanos CYP3A inhibēšanas dēļ. Papildinformāciju skatiet aripiprazola zāļu aprakstā.
	↑ Haloperidols	Ensirelvīrs inhibē CYP3A, un tāpēc ir paredzams, ka tas palielinās haloperidola koncentrāciju plazmā.
Antitrombotiskie līdzekļi	↑ Tikagrelors	Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Bēta-adrenoreceptoru agonisti (ilgstošas darbības)	↑ Salmeterols	Ensirelvīrs inhibē CYP3A, un tāpēc ir paredzams izteikts salmeterola koncentrācijas pieaugums plazmā, kā rezultātā palielinās ar salmeterolu saistīto kardiovaskulāro blakusparādību risks, tostarp QT intervāla pagarināšanās, sirdsklauves un sinusa tahikardija. Tādēļ izvairieties no vienlaicīgas lietošanas ar ensirelvīru.
Kalcija kanālu blokatori	↑ Amlodipīns ↑ Felodipīns ↑ Nifedipīns ↑ Verapamils	Ensirelvīrs inhibē CYP3A, un tāpēc ir paredzams, ka tas palielinās kalcija kanālu antagonistu koncentrāciju plazmā. Lietojot vienlaicīgi, pacienti rūpīgi jānovēro, vai lietošanas laikā nerodas terapeitiskas un nevēlamas blakusparādības. Plašāku informāciju skatiet atsevišķos kalcija kanālu antagonistu zāļu aprakstos.
Sirds glikozīdi	↑ Digoksīns (31 %; 117 %)	Šī mijiedarbība ir saistīta ar ensirelvīra P-gp mediētā digoksīna izvades modifikāciju. Ja iespējams, uzraugiet digoksīna līmeni un digoksīna drošumu un efektivitāti.
Sirds un asinsvadu zāles	↑ Eplerenons ↑ Ivabradīns	Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
	↑ Guanfacīns	Ensirelvīrs inhibē CYP3A, un tāpēc ir paredzams, ka tas palielinās guanfacīna koncentrāciju plazmā. Ieteicams pielāgot devu, skatīt guanfacīna zāļu aprakstu.
	↑ Mavakamtēns	Vienlaicīga lietošana pacientiem ar CYP2C19 vāju metabolizētāja fenotipu vai nenoteiktu CYP2C19 fenotipu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
	↑ Riociguats	Ensirelvīra izraisītās CYP3A un P-gp inhibīcijas dēļ var palielināties koncentrācija plazmā. Riociguata lietošana vienlaicīgi ar ensirelvīru nav ieteicama.
Kortikosteroīdi	↑ Budezonīds ↑ Ciklezonīds	Ensirelvīrs inhibē CYP3A un palielina deksametazona koncentrāciju plazmā. Paredzams, ka tas arī palielinās

1. tabula. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Zāļu klase	Zāles klasē (AUC izmaiņas, C_{max} izmaiņas)	Klīniskie komentāri
	↑ Deksametazons (247 %; 47 %) ↑ Metilprednizolons	budezonīda, ciklezonīda un metilprednizolona koncentrāciju plazmā. Vienlaicīgas lietošanas gadījumā ieteicams ievērot piesardzību, skatīt atsevišķos zāļu aprakstus.
Cistiskās fibrozes transmembrānās vadītspējas regulatora pastiprinātāji	Lumakaftors/ivakaftors	Lumakaftors/ivakaftors ir spēcīgs CYP3A4 induktors, un vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Slimību modificējošas pretreimatisma zāles	↑ Metotreksāts	Ensirelvīrs var inhibēt OAT3, un tāpēc ir paredzams, ka tas palielinās metotreksāta koncentrāciju plazmā. Vienlaicīgas ārstēšanas gadījumā jāievēro piesardzība.
Dopamīna agonisti	↑ Bromokriptīns	Ensirelvīrs inhibē CYP3A, un tāpēc ir paredzams, ka tas palielinās bromokriptīna koncentrāciju plazmā.
Melno rudzu graudu alkaloīdu atvasinājumi	↑ Dihidroergotamīns ↑ Ergotamīns ↑ Metilergometrīns	Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta akūtas melno rudzu graudu alkaloīdu toksicitātes dēļ, ko raksturo vazospazma un ekstremitāšu un citu audu, tostarp centrālās nervu sistēmas, išēmija (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Kuņģa un zarnu trakta zāles	↑ Aprepitants ↑ Loperamīds	Ensirelvīrs inhibē CYP3A, un tāpēc ir paredzams, ka tas palielinās aprepitanta un loperamīda koncentrāciju plazmā.
Kuņģa un zarnu trakta motoriku veicinošs līdzeklis	↑ Cisaprīds	Ensirelvīrs var palielināt cisaprīda koncentrāciju plazmā, tādējādi palielinot šī līdzekļa izraisītu nopietnu aritmiju risku, tāpēc vienlaicīga lietošana ar ensirelvīru ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Augu izcelsmes produkti (depresijas ārstēšanai)	Asinszāle	Augu izcelsmes preparātu, kas satur divšķautņu asinszāli (<i>Hypericum perforatum</i>), vienlaicīga lietošana ar ensirelvīru ir kontrindicēta, jo pastāv risks samazināt ensirelvīra koncentrāciju plazmā un samazināt klīnisko iedarbību (skatīt 4.3. apakšpunktu).
HIV CCR5 antagonists	↑ Maraviroks	Paredzams, ka ensirelvīrs paaugstinās maraviroka līmeni plazmā CYP3A inhibīcijas rezultātā. Papildinformāciju skatiet maraviroka zāļu aprakstā.
HIV nenukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori	Efavirenz Etravirīns	Efavirenz un etravirīns ir vidēji spēcīgi CYP3A4 induktori, un tas var izraisīt ensirelvīra iedarbības samazināšanos un iespējamu viroloģiskās atbildes reakcijas zudumu.

1. tabula. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Zāļu klase	Zāles klasē (AUC izmaiņas, C_{max} izmaiņas)	Klīniskie komentāri
HMG-CoA reduktāzes inhibitori (statīni)	↑ Lovastatīns ↑ Simvastatīns	Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
	↑ Atorvastatīns	Ensitreļvīrs inhibē CYP3A, un tāpēc ir paredzams, ka atorvastatīna koncentrācija plazmā paaugstināsies (skatīt atorvastatīna zāļu aprakstu).
	↑ Rosuvastatīns (65 %; 97 %)	Ensitreļvīrs inhibē BCRP, un tāpēc palielina rosuvastatīna koncentrāciju plazmā (skatīt rosuvastatīna zāļu aprakstu).
Hiperparatireozes terapijas	↑ Cinakalcets	Ensitreļvīrs inhibē CYP3A, un tāpēc ir paredzams, ka tas palielinās cinakalceta koncentrāciju plazmā. Var būt nepieciešama devas pielāgošana.
Imūnsupresanti	↑ Voklosporīns	Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta akūtas un/vai hroniskas nefrotoksicitātes iespējamības dēļ (skatīt 4.3. apakšpunktu).
	Kalcineirīna inhibitori: ↑ Ciklosporīns ↑ Takrolīms	Ensitreļvīrs inhibē CYP3A, un tāpēc ir paredzams, ka tas palielinās ciklosporīna un takrolīma koncentrāciju plazmā. Šāda vienlaicīga lietošana jāapsver tikai tad, ja iespējams nodrošināt ciešu un regulāru imūnsupresantu koncentrācijas asinīs kontroli, lai samazinātu imūnsupresantu devu saskaņā ar jaunākajām vadlīnijām un izvairītos no pārmērīgas imūnsupresanta iedarbības un sekojošas nopietnu blakusparādību pastiprināšanās. Ir svarīgi, lai cieša un regulāra uzraudzība tiktu veikta ne tikai vienlaicīgi ar ensitreļvīra lietošanu, bet arī pēc ārstēšanas ar ensitreļvīru.
	↑ Everolīms ↑ Sirolīms	Ensitreļvīrs inhibē CYP3A, un tāpēc ir paredzams, ka tas palielinās everolīma un sirolīma koncentrāciju plazmā. Šāda vienlaicīga lietošana jāapsver tikai tad, ja iespējams nodrošināt ciešu un regulāru imūnsupresantu koncentrācijas asinīs kontroli, lai samazinātu imūnsupresantu devu saskaņā ar jaunākajām vadlīnijām un izvairītos no pārmērīgas imūnsupresanta iedarbības un sekojošas nopietnu blakusparādību pastiprināšanās. Ir svarīgi, lai cieša un regulāra uzraudzība tiktu veikta ne tikai vienlaicīgi ar ensitreļvīra lietošanu, bet arī pēc ārstēšanas ar ensitreļvīru.

1. tabula. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Zāļu klase	Zāles klasē (AUC izmaiņas, C_{max} izmaiņas)	Klīniskie komentāri
Janus kināzes (JAK) inhibitori	↑ Tofacitinibs	Ensirelvīrs inhibē CYP3A, un tāpēc ir paredzams, ka tas palielinās tofacitiniba koncentrāciju plazmā. Ieteicams pielāgot tofacitiniba devu. Papildinformāciju skatiet tofacitiniba zāļu aprakstā.
Mikrosomālā triglicerīdu transporta proteīna (<i>microsomal triglyceride transfer protein</i> , MTTP) inhibitori	↑ Lomitapīds	Ensirelvīrs inhibē CYP3A, un tāpēc ir paredzams, ka tas palielinās lomitapīda koncentrāciju plazmā. Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta iespējamās hepatotoksicitātes dēļ (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Migrēnas zāles	↑ Eletriptāns	Ensirelvīrs inhibē CYP3A, un tāpēc ir paredzams, ka tas palielinās eletriptāna koncentrāciju plazmā. Ensirelvīru nedrīkst lietot kopā ar eletriptānu.
Minerālkortikoīdu receptoru antagonisti	↑ Finerenons	Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta, jo iespējamās nopietnas nevēlamas blakusparādības, tostarp hiperkaliēmija, hipotensija un hiponatriēmija (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Neiropsihiatriskie līdzekļi	↑ Kariprazīns	Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta paaugstinātas kariprazīna un tā aktīvo metabolītu iedarbības dēļ plazmā (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Opioīdu antagonisti	↑ Naloksegols	Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta iespējamu opioīdu atcelšanas simptomu dēļ (skatīt 4.3. apakšpunktu).
PDE5 inhibitori plaušu arteriālās hipertensijas ārstēšanai	↑ Tadalafils	Ensirelvīrs inhibē CYP3A, un tāpēc ir paredzams, ka tas palielinās tadalafila koncentrāciju plazmā. Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
PDE5 inhibitori erektilās disfunkcijas ārstēšanai	↑ Avanafils ↑ Sildenafil ↑ Tadalafils ↑ Vardenafils	Ensirelvīrs inhibē CYP3A, un tāpēc ir paredzams, ka tas palielinās avanafila, sildenafil, tadalafila un vardenafila koncentrāciju plazmā. Lietošana vienlaicīgi ar avanafilu un vardenafilu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Sedatīvie līdzekļi	↑ Triazolāms	Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Sedatīvie līdzekļi/miega zāles	↑ Daridoreksants	Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
	↑ Zopiklons	Ensirelvīrs inhibē CYP3A, un tāpēc ir paredzams, ka tas palielinās zopiklona koncentrāciju plazmā. Var būt nepieciešama devas pielāgošana.
	↑ Perorāls midazolāms (577 %; 180 %)	Ensirelvīrs inhibē CYP3A, kā rezultātā tas palielinās midazolāma

1. tabula. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Zāļu klase	Zāles klasē (AUC izmaiņas, C_{max} izmaiņas)	Klīniskie komentāri
		koncentrāciju plazmā. Vienlaicīga lietošana ar midazolāmu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Jāievēro piesardzība, ja vienlaicīgi tiek lietots parenterāls midazolāms.
Selektīvi vazopresīna V2-receptora antagonisti	↑ Tolvaptāns	Ensirelvīrs inhibē CYP3A, un tāpēc ir paredzams, ka tas palielinās tolvaptāna koncentrāciju plazmā. Pacientiem ieteicams samazināt tolvaptāna devu. Papildinformāciju skatiet tolvaptāna zāļu aprakstā.
Uroloģiskās zāles	↑ Oksibutinīns	Ensirelvīrs inhibē CYP3A, un tāpēc ir paredzams, ka tas palielinās oksibutinīna koncentrāciju plazmā.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūtiSievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas ar ensirelvīru laikā un 2 nedēļas pēc pēdējās ensirelvīra devas jālieto efektīva kontracepcijas metode (skatīt 5.2. un 5.3. apakšpunktu). Grūtniecība jāizslēdz pirms ārstēšanas uzsākšanas.

Grūtniecība

Dati par ensirelvīra lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Ensirelvīrs ir kontrindicēts grūtniecības laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai ensirelvīrs izdalās cilvēka pienā. Neklīniskais pētījums ar žurkām parādīja, ka ensirelvīrs izdalās pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nevar izslēgt risku bērnam, kurš tiek barots ar krūti. Tādēļ barošana ar krūti nav ieteicama ārstēšanas laikā un 2 nedēļas pēc pēdējās ensirelvīra devas (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Fertilitāte

Ensirelvīra ietekme uz fertilitāti cilvēkiem nav pētīta. Pamatojoties uz pētījuma datiem par dzīvniekiem, nav pierādījumu, ka ensirelvīrs ietekmē tēviņu vai mātišu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Zokovea neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādībasDrošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības ir hipertrigliceridēmija (5,4 %), galvassāpes (2,7 %), caureja (1,9 %) un slikta dūša (1,1 %).

Visnopietnākās nevēlamās blakusparādības ir anafilakse un anafilaktiskais šoks (biežums nav zināms).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Zāļu drošuma profils izveidots, ņemot vērā nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots klīniskajos pētījumos un spontānos ziņojumos. Nevēlamās blakusparādības tālāk esošajā 2. tabulā ir uzskaitītas pēc orgānu sistēmu klasifikācijas un biežuma. Sastopamības biežumi ir definēti šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$); nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

2. tabula. Nevēlamās blakusparādības

	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Biežums nav zināms *
Imūnās sistēmas traucējumi					Anafilakse, anafilaktiskais šoks
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Hipertrigliceridēmija	Dislipidēmija		
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi			Hiperbilirubinēmija		
Nervu sistēmas traucējumi		Galvassāpes			
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi		Caureja, slikta dūša	Vemšana, diskomforta sajūta vēderā, dispepsija		
Ādas un zemādas audu bojājumi			Izsitumi, ekzēma, nātrene, nieze	Zāļu izraisīti izsitumi	

* Pēc reģistrācijas dati

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Zokovea nav specifiska antidota. Pārdozēšanas gadījumā, pamatojoties uz pacienta pazīmēm un simptomiem, jāuzsāk vispārēji atbalstoši pasākumi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: sistēmiski lietojamie pretvīrusu līdzekļi, proteāzes inhibitori, ATĶ kods: J05AE16.

Darbības mehānisms

Ensitreļvīrs selektīvi inhibē SARS-CoV-2 3C-līdzīgo (3CL) proteāzi, kas ir būtisks enzīms SARS-CoV-2 gēna kodētā poliproteīna apstrādei, tādējādi inhibējot SARS-CoV-2 replikāciju. 50 % inhibējošā ensitreļvīra koncentrācija (IC_{50}) SARS-CoV-2 3CL proteāzes aktivitātei bija 0,0132 $\mu\text{mol/l}$.

Pretvīrusu aktivitāte

Ensitreļvīra pretvīrusu aktivitāte pret SARS-CoV-2 klīniskajiem izolātiem, tostarp vīrusu celmiem ar mutācijām pīķu olbaltumvielās, piemēram, alfa (B.1.1.7), bēta (B.1.351), gamma (P.1), delta (B.1.617.2), teta (P.3), lambda (C.37), mu (B.1.621) un omikrona (B.1.1.529) celmiem, tika noteikta, izmantojot VeroE6/TMPRSS2 šūnas. 50 % efektīvā ensitreļvīra koncentrācija (EC_{50}) SARS-CoV-2 bija robežās no 0,20 līdz 0,99 $\mu\text{mol/l}$.

Pēc vīrusa pasāžas *in vitro* ensitreļvīra klātbūtnē tika identificētas aminoskābju aizvietošanas SARS-CoV-2 nsp5 reģionā: D48G, M49L, P52S, S144A un M49L/S144A. Ensitreļvīra aktivitātes samazinājuma (*fold change*) vērtības pret rekombinanto SARS-CoV-2, kas satur D48G, M49L, P52S, S144A un M49L/S144A, bija attiecīgi 4,3, 17, 3,7, 9,2 un 100.

Pētījumā 2206T1331 nsp5 sekvenču dati pēc devas ievadīšanas bija pieejami kopumā 51 dalībniekam no 243 dalībniekiem ar pozitīvu PQR pēc devas ievadīšanas (centrālā laboratorija) ensitreļvīra grupā mITT populācijā (1 030 dalībnieki). No 51 dalībnieka nsp5 ensitreļvīra TEAAS tika konstatētas 19 dalībniekiem: M49L 10 dalībniekiem, T25A 4 dalībniekiem, M49I 3 dalībniekiem un P52S 3 dalībniekiem (ieskaitot 1 dalībnieku ar M49L un T25A).

Ensitreļvīra aktivitātes samazinājuma vērtības pret rekombinanto SARS-CoV-2, kas satur T25A, M49I, M49L un P52S, bija attiecīgi 14,4, 5,3, 17 un 3,7.

Ensitreļvīra TEAAS definīcija: apstiprināta aminoskābju aizvietošana, ja ≥ 3 dalībniekiem tika novērotas ārstēšanas laikā radušās aminoskābju aizvietošanas ar mutācijas biežumu ≥ 15 % un ja šī aizvietošanas sastopamības proporcija dalībniekiem ar mutācijas biežumu ≥ 15 % bija vismaz 2,5 reizes lielāka (salīdzinājumā ar placebo) kādā no ensitreļvīra grupām ITT populācijā.

Farmakodinamiskā iedarbība

Izmantojot koncentrācijas-QTc analīzi, kuras pamatā ir dati pēc vienreizējām ensitreļvīra devām no 20 līdz 2 000 mg, ensitreļvīra koncentrācijas plazmā diapazonā QTc intervāla pagarināšanās netika novērota.

Klīniskā efektivitāte

Pētījums 2206T1331

Šis bija 3. fāzes daudzcentru, dubultakls, randomizēts, placebo kontrolēts pētījums, lai novērtētu ensitreļvīra efektivitāti un drošumu simptomātiskas SARS-CoV-2 infekcijas profilaksē māsasaimniecības kontaktpersonām pēc saskares ar personu, kurai iepriekšējo 72 stundu laikā bija attīstījusies simptomātiska COVID-19 slimība. Pētījums tika veikts šādās valstīs: Argentīnā, Japānā, Dienvidāfrikā, Amerikas Savienotajās Valstīs un Vjetnamā. Piemērotie dalībnieki (no 12 gadu vecuma) pēc nejaušības principa tika iedalīti ensitreļvīra grupā vai placebo grupā (1:1).

- Ensitreļvīra grupa:
Piesātinot devas veidā 1. dienā tika ievadīti 375 mg. Pēc tam no 2. līdz 5. dienai tika ievadīti 125 mg kā uzturošā deva.
- Placebo grupa:
Atbilstošs placebo tika ievadīts vienu reizi dienā 5 dienas.

Kopumā tika randomizēti 2 387 dalībnieki, un mITT kopā tika iekļauts 2 041 dalībnieks. mITT kopa tika definēta kā visi randomizētie un ārstētie dalībnieki, kuriem bija apstiprināts negatīvs SARS-CoV-2 RT-PQR skrīninga rezultāts (centrālā laboratorija).

Vīriešu īpatsvars bija 43,3 % ensitrelvīra un 38,0 % placebo grupā, un sieviešu īpatsvars bija 56,7 % ensitrelvīra un 62,0 % placebo grupā. 12 līdz < 18 gadus vecu pacientu īpatsvars bija 6,2 % ensitrelvīra un 5,3 % placebo grupā; 18 līdz 64 gadus vecu pacientu īpatsvars bija 84,2 % ensitrelvīra un 85,8 % placebo grupā, un 65 gadus vecu un vecāku pacientu īpatsvars bija 9,6 % ensitrelvīra un 8,9 % placebo grupā.

Simptomātiska COVID-19 tika definēta kā centrālās laboratorijas apstiprināts pozitīvs RT-PQR tests un ≥ 1 no 14 noteiktajām COVID-19 simptomu izpausmēm rašanās (vai pasliktināšanās [simptomu rādītāja palielināšanās salīdzinājumā ar sākumstāvokli] iepriekš esošu COVID-19 līdzīgu simptomu gadījumā) vismaz 48 stundu laikā.

Primārais mērķa kritērijs, dalībnieku īpatsvars ar simptomātisku COVID-19 līdz 10. dienai (95 % TI) mITT populācijā, bija 2,9 % (30/1 030; 95 % TI: 1,97 %, 4,13 %) ensitrelvīra grupā un 9,0 % (91/1 011; 95 % TI: 7,31 %, 10,94 %) placebo grupā. Simptomātiskas COVID-19 riska attiecība dalībniekiem, kas tika randomizēti ensitrelvīra saņemšanai, salīdzinot ar dalībniekiem, kuri randomizēti placebo saņemšanai, bija 0,33 (0,22, 0,49) ($p < 0,0001$).

Nepielāgotā aprakstošā apakšgrupu analizē pēc ģeogrāfiskā reģiona, simptomātiska COVID-19 līdz 10. dienai radās 11 no 266 dalībniekiem (4,1 %; 95 % TI: 2,08 %, 7,28 %) ensitrelvīra grupā un 62 no 270 dalībniekiem (23,0 %; 95 % TI: 18,08 %, 28,45 %) placebo grupā Japānā, kam atbilst riska attiecība 0,18 (95 % TI: 0,10, 0,33). Ziemeļamerikā simptomātiska COVID-19 līdz 10. dienai radās 15 no 692 dalībniekiem (2,2 %; 95 % TI: 1,22 %, 3,55 %) ensitrelvīra grupā un 25 no 683 dalībniekiem (3,7 %; 95 % TI: 2,38 %, 5,36 %) placebo grupā, kam atbilst riska attiecība 0,60 (95 % TI: 0,32, 1,12). Pārējās pasaules apakšgrupā (Argentīna, Dienvidāfrika un Vjetnama) simptomātiska COVID-19 līdz 10. dienai radās 4 no 72 dalībniekiem (5,6 %; 95 % TI: 1,53 %, 13,62 %) ensitrelvīra grupā un 4 no 58 dalībniekiem (6,9 %; 95 % TI: 1,91 %, 16,73 %) placebo grupā, kam atbilst riska attiecība 0,84 (95 % TI: 0,27, 2,61).

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Zokovea vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās COVID-19 pēcekspozīcijas profilaksei (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas ensitrelvīra lietošanas vienu reizi dienā ar piesātinošo devu 375 mg 1. dienā un uzturošo devu 125 mg no 2. līdz 5. dienai ģeometriskais vidējais (CV%) ensitrelvīra C_{max} un $AUC_{0-\tau}$ 1. dienā bija attiecīgi 19,7 (21,1 %) $\mu\text{g/ml}$ un 325,0 (15,7 %) $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$, un 5. dienā bija attiecīgi 24,8 (13,4 %) $\mu\text{g/ml}$ un 475,5 (15,0 %) $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$. Laika mediāna līdz C_{max} (T_{max}) ir no 2,75 līdz 3,25 stundām. Ensitrelvīra absolūtā biopieejamība nav noteikta.

Pārtikas ietekme uz perorālo uzsūkšanos

Veseliem pieaugušajiem, kuri saņēma vienreizēju ensitrelvīra 375 mg iekšķīgu devu sāta stāvoklī (pēc brokastīm ar augstu tauku saturu), AUC palielinājās par aptuveni 25 %, un T_{max} mediāna tika aizkavēta no 2,50 stundām (tukšā dūšā) līdz 6,00 stundām (sāta stāvoklī), bet neietekmēja ensitrelvīra C_{max} . Nebija klīniski nozīmīgas ensitrelvīra iedarbības atšķirības starp lietošanu tukšā dūšā un sāta stāvoklī, lai gan T_{max} aizkavējas sāta stāvoklī, salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā.

Izkliede

Cilvēka seruma olbaltumvielu saistīšanās attiecība ir no 97,7 % līdz 98,7 %.

Ģeometriskais vidējais šķīstamais izkļiedes tilpums terminālajā eliminācijas fāzē bija no 13,5 līdz 20,6 l pēc vienreizējas 20 līdz 2 000 mg ensitrelvīra (suspensijas) iekšķīgas lietošanas tukšā dūšā veseliem japāņu izcelsmes pieaugušiem vīriešiem.

Biotransformācija

In vitro pētījums atklāja, ka vairāki CYP enzīmi, tostarp CYP3A, veicina ensitrelvīra triazola N-desmetila veidošanos.

Kad ensitrelvīrs tika iekšķīgi lietots vienas devas veidā tukšā dūšā veseliem pieaugušajiem, plazmā galvenokārt tika konstatēts neizmainīts ensitrelvīrs, un plazmā kā metabolīts tika konstatēts ensitrelvīra hlorētais metabolīts. Nelieli metabolīti tika novēroti urīnā (ensitrelvīra triazola N-desmetils, ensitrelvīra indazola N-desmetils un nezināms metabolīts 1) un fēcēs (N-deindazolētā ensitrelvīra forma, ensitrelvīra triazola N-desmetils, ensitrelvīra indazola N-desmetils, ensitrelvīra 3-indazolinons, ensitrelvīra indazola 4-Cl un cits nezināmais metabolīts 2).

Eliminācija

Lielākā daļa ensitrelvīra izvadīšanas notiek caur žultsceļiem ar nelielu devas izvadīšanu caur nierēm. Pēc tam, kad veseliem pētījuma dalībniekiem iekšķīgi tika ievadīta [¹⁴C]-ensitrelvīra (suspensijas) 375 mg deva, aptuveni 65 % un 26 % ensitrelvīra tika konstatēti fēcēs un urīnā. Plazmā galvenokārt tika konstatēts ensitrelvīrs neizmainītā veidā, kas sastādīja aptuveni 90 % no kopējās radioaktivitātes plazmā.

Pēc iekšķīgas ensitrelvīra lietošanas vienreiz dienā ar piesātinošo devu 375 mg 1. dienā un uzturošo devu 125 mg no 2. līdz 5. dienai ģeometriskais vidējais terminālais eliminācijas pusperiods 5. dienā bija 58 stundas.

Linearitāte/nelinearitāte

Ensitrelvīrs uzrādīja gandrīz lineāru farmakokinētiku tukšā dūšā devu diapazonā no 20 mg līdz 2 000 mg (suspensija) veseliem pieaugušiem brīvprātīgajiem.

Īpašas pacientu grupas

Populācijas farmakokinētikas analīzē netika novērotas klīniski nozīmīgas ensitrelvīra farmakokinētikas atšķirības atkarībā no vecuma (vecumā no 12 līdz 91 gadam), dzimuma vai rases/etniskās piederības.

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem dalībniekiem vecumā no ≥ 65 gadiem iedarbība bija līdzīga kā veseliem pieaugušiem dalībniekiem.

Ķermeņa masa

Tika novērota tendence uz lielāku iedarbību zemākas ķermeņa masas gadījumā, bet tā netika uzskatīta par klīniski nozīmīgu.

Pediātriskā populācija

Farmakokinētikas pētījumi ar ensitrelvīru zīdaiņiem un bērniem līdz 12 gadu vecumam nav veikti (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pusaudžiem, kuri saņēma ensitrelvīru, ķermeņa masa bija diapazonā no 32 kg līdz 112 kg. Farmakokinētikas analīzes apstiprināja, ka ensitrelvīra iedarbība pusaudžiem bija salīdzināma ar iedarbību pieaugušajiem.

Nieru darbības traucējumi

Farmakokinētikas pētījumi ar ensitrelvīru tika veikti pacientiem ar nieru darbības traucējumiem.

Salīdzinot ar veselīgu kontroles grupas dalībniekiem bez nieru darbības traucējumiem, pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem ensitrelvīra $C_{\max}$ un $AUC_{\inf}$ attiecīgi palielinājās 1,32 un 1,44 reizes, pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem 1,33 un 1,49 reizes, pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem 1,11 un 1,60 reizes. Nieru darbības traucējumiem nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz ensitrelvīra farmakokinētiku (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Farmakokinētikas pētījumi ar ensitrelvīru tika veikti pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem.

Salīdzinot ar veselīgu kontroles grupas dalībniekiem bez aknu darbības traucējumiem, pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem ensitrelvīra $C_{\max}$ un $AUC_{\inf}$ attiecīgi palielinājās 0,89 un 1,03 reizes, un pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem 0,74 un 0,87 reizes. Tādēļ viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz ensitrelvīra farmakokinētiku (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Farmakokinētiskie pētījumi ar ensitrelvīru pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav veikti (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkiem.

Pamatojoties uz neklīniskajos vispārējās toksicitātes standartpētījumos iegūtajiem rezultātiem, ensitrelvīra nevēlamās blakusparādības ietver barības patēriņa samazināšanos, eritrocītu parametru samazināšanos, iekaisuma izmaiņas vairākos orgānos, trombocītu skaita samazināšanos un vemšanu. Atrades novērotas 2 līdz 3 reizes lielākā koncentrācijā nekā klīniskās iedarbības deva. 2 un 4 nedēļu iekšķīgas lietošanas toksicitātes pētījumā pērtiķiem, lietojot devu, kas 8,0 vai vairāk reizes pārsniedza klīniskās iedarbības devu, tika novērota iekaisuma šūnu, galvenokārt mononukleāro šūnu, infiltrācija aknu vārtu vēnā, žultspūslī, plaušās/bronhos.

Kancerogenitātes pētījumi ar ensitrelvīru nav veikti.

Ensitrelvīrs neietekmēja žurku tēviņu un mātīšu fertilitāti un agrīnu embriju attīstību devās, kas bija 8,2 līdz 10 reizes lielākas par klīniskās iedarbības devu.

Embrija-augļa attīstības pētījumā ar žurkām ensitrelvīrs neizraisīja malformācijas vai embrija-augļa letalitāti līdz devai, kas 6,6 reizes pārsniedza klīniskās iedarbības devu. Tomēr, lietojot devu 1 000 mg/kg dienā, kas 6,6 reizes pārsniedz klīniskās iedarbības devu, mātītēm tika novērots mazāks barības patēriņš un mazāka ķermeņa masa, bet augļiem nedaudz aizkavēta augšana un biežāk sastopamas īsas papildu ribas.

Embrija-augļa attīstības pētījumā trušiem, nepārtraukti ievadot ensitrelvīru organogēneses laikā devās, kas attiecīgi 5,0 un 7,4 reizes pārsniedza klīnisko iedarbību, tika novērota embrija-augļa letalitāte vai anomālījas kopā ar smagu toksisku ietekmi uz māti. Izmaiņas, kas tika novērotas devās, kas attiecīgi 5,0 un 7,4 reizes pārsniedz klīniskās iedarbības devu, bija aksiālā skeleta malformācijas, izmaiņas, kas saistītas ar skriemeļu malformācijām, piemēram, krūškurvja centrālās daļas skeleta izmaiņas un īsa aste, kā arī bieži sastopamas pilnas papildu ribas un/vai papildu jostas skriemeļi kā skeleta izmaiņas. Turklāt vienai mātītei tika novērots aborts saistībā ar toksisku ietekmi uz mātītes organismu, lietojot devas, kas 5,0 reizes pārsniedza klīniskās iedarbības devu.

Pirmsdzemdību un pēcdzemdību attīstības un mātes funkciju pētījumā žurkām tika novērota dzīvildzes samazināšanās pēcdzemdību 4. dienā un augšanas aizkavēšanās mazuļiem pie devas, kas 6,6 reizes pārsniedza klīniskās iedarbības devu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mannīts (E421)
Kroskarmelozes nātrija sāls (E468)
Hidroksipropilceluloze (E463)
Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds (E551)
Mikrokristāliskā celuloze (E460)
Magnija stearāts (E470b)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/PHTFE blisteri ar alumīnija foliju.

Kastīte satur blistera plāksnīti ar kopumā 7 tabletēm.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/26/2062/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI
VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU
UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Shionogi B.V.
Herengracht 464
Amsterdam
1017 CA
Nīderlande

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zokovea 125 mg tabletes
ensitrelvirum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur ensitrelvīra fumarātu, kas atbilst 125 mg ensitrelvīra.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Tablete

7 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

Nekošļāji, nesalauziet un nesasmalciniet.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

8. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

9. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

10. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/26/2062/001

12. SĒRIJAS NUMURS

Lot

13. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Zokovea 125 mg tabletes

14. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikālais identifikators.

15. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zokovea 125 mg tabletes
ensitrelvirum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Shionogi un uzņēmuma logotips

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Zokovea 125 mg tabletes ensitrelvirum

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās..

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Zokovea un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Zokovea lietošanas
3. Kā lietot Zokovea
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Zokovea
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Zokovea un kādam nolūkam tās lieto

Zokovea satur aktīvo vielu ensitrelviru. Šīs ir zāles, kas palīdz cīnīties ar vīrusu infekcijām visā organismā. Šīs ir pretvīrusu zāles, ko lieto pieaugušiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma, lai novērstu COVID-19 pēc saskares ar SARS-CoV-2 vīrusu, kas izraisa slimību.

COVID-19 izraisa vīruss, ko sauc par koronavīrusu. Zokovea aptur vīrusa vairošanos šūnās, un tas, savukārt, aptur vīrusa vairošanos organismā. Tas var palīdzēt Jūsu organismam pārvarēt vīrusu infekciju un novērst smagas slimības attīstīšanos.

2. Kas Jums jāzina pirms Zokovea lietošanas

Jūs nedrīkstat lietot Zokovea, ja:

- Jums ir alerģija pret ensitrelviru vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- Jūs esat grūtniece;
- Jūs lietojat jebkuras no tālāk norādītajām zālēm, jo to lietošana kopā ar Zokovea var izraisīt nopietnas vai dzīvībai bīstamas blakusparādības vai ietekmēt Zokovea **iedarbību**:
 - hinidīns, dronaderons, ranolazīns (neregulāra sirds ritma ārstēšanai);
 - kolhicīns (podagras ārstēšanai);
 - pimozīds (smagu tiku ārstēšanai);
 - lurazidons, kariprazīns (šizofrēnijas ārstēšanai);
 - kvetiapīns (bipolāru traucējumu ārstēšanai);
 - tikagrelors (asins recekļu profilaksei);
 - eplerenons, ivabradīns, mavakamtēns (sirds slimību ārstēšanai);
 - dihidroergotamīns, ergotamīns, metilergometrīns (galvassāpēm);
 - voklosporīns (imūnsistēmas nomācšanai);
 - simvastatīns, lomitapīds un lovastatīns (augstam holesterīna līmenim);
 - finerenons (hroniskas nieru slimības ārstēšanai);

- tadafils (plaušu arteriālās hipertensijas ārstēšanai);
- triazolāms, perorāls midazolāms un daridoreksants (miega traucējumiem);
- venetoklakss, apalutamīds, enzalutamīds un mitotāns (vēža ārstēšanai);
- karbamazepīns un fenitoīns (epilepsijas ārstēšanai);
- rifampicīns (dažu nopietnu infekciju ārstēšanai, ieskaitot tuberkulozi);
- lumakaftors un ivakaftors (cistiskās fibrozes ārstēšanai);
- asinszāle (*Hypericum perforatum*; augu izcelsmes preparāts depresijas un trauksmes ārstēšanai);
- terfenadīns (antihistamīna līdzeklis);
- naloksegols un cisapīds (aizcietējumu ārstēšanai);
- avanafilis un vardenafilis (vīriešu erektilās disfunkcijas ārstēšanai).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Alerģiskas reakcijas

Cilvēkiem, kuri lieto Zokovea, var rasties alerģiskas reakcijas, tostarp smagas alerģiskas reakcijas (sauktas par “anafilaksi”) — pat pēc 1 devas lietošanas.

Aknu slimība

Pastāstiet ārstam, ja Jums ir vai ir bijusi aknu slimība.

Bērni un pusaudži

Nelietojiet Zokovea bērniem līdz 12 gadu vecumam, jo šīs zāles nav pētītas šajā vecuma grupā.

Citas zāles un Zokovea

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot zāles, kuras lieto:

asins un sirds (kardiovaskulārajām) slimībām:

- nevienmērīgai sirdsdarbībai, piemēram, disopiramīdu;
- paaugstinātam asinsspiedienam, piemēram, amlodipīnu, nifedipīnu, felodipīnu, verapamilu;
- sirdsdarbības traucējumiem, piemēram, guanfacīnu, riociguatu, digoksīnu;
- augstam holesterīna līmenim asinīs, piemēram, atorvastatīnu, rosuvastatīnu;

infekcijas slimībām:

- infekcijām, piemēram, eritromicīnu, rifabutīnu (antibiotikas);
- sēnīšu infekcijām, piemēram, itakonazolu (pretsēnīšu līdzekļus);
- HIV infekcijai, piemēram, maraviroku, efavirenzū, etravirīnu;

garīgās veselības traucējumiem:

- garīgiem vai garastāvokļa traucējumiem, piemēram, haloperidolu, aripiprazolu;
- psihozei, piemēram, bromokriptīnu (dopamīna receptoru agonistus);
- stresam piemēram, zopiklonu, parenterāli lietojamu midazolāmu (sedatīvos līdzekļus un miega zāles);

iekaisuma slimībām:

- iekaisumam, piemēram, budezonīdu, ciklezonīdu, deksametazonu, metilprednizolonu (steroīdus un kortikosteroīdus);
- reimatoīdajam artrītam, psoriātiskajam artrītam, ankilozējošajam spondilītam vai čūlainajam kolītam, piemēram, tofacitinibu, metotreksātu;

citām slimībām:

- stiprām sāpēm, piemēram, fentanilu, oksikodonu, metadonu, buprenorfinu;
- plaušu traucējumiem, piemēram, salmeterolu;
- nieru slimībām, piemēram, cinakalcetu, tolvaptānu;

- gremošanas traucējumiem, piemēram, aprepitantu, loperamīdu;
- pārāk aktīvam urīnpūslim, piemēram, tolterodīnu, oksibutinīnu;
- erektilajai disfunkcijai (sauktai arī par impotenci), piemēram, sildenafilu, tadalafilu;
- vēzim, piemēram, docetakselu, temsirolimu, gefitinibu, dasatinibu, erlotinibu, lapatinibu, borteomibu, imatinibu, sunitinibu, bosutinibu, kabacitakselu, krizotinibu, panobinostatu, ponatinibu, riksolutinibu, aksitinibu, nilotinibu, irinotekānu, vinkristīnu, vinblastīnu, ibrutinibu, neratinibu;
- autoimūnām slimībām vai orgānu transplantācijai, piemēram, ciklosporīnu, takrolimu, everolimu, sirolimu;
- epilepsijai (lēkmēm), piemēram, fenobarbitālu, primidonu;
- galvassāpēm, piemēram, eletriptānu;
- asins šķīdināšanai (antikoagulantus), piemēram, varfarīnu, apiksabānu, cilostazolu, dabigatrānu, rivaroksabānu;
- labdabīgai prostatas hiperplāzijai, piemēram, alfuzosīnu, silodozīnu.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Daudzas zāles mijiedarbojas ar ensitrelvīru. **Saglabājiēt savu zāļu sarakstu**, lai parādītu to ārstam un farmaceitam.

Nesāciet lietot jaunas zāles, neinformējot ārstu vai farmaceitu; viņi var pateikt, vai Zokovea ir droši lietot kopā ar citām zālēm.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Nelietojiet Zokovea, ja Jums ir iestājusies grūtniecība.

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas ar ensitrelvīru laikā un divas nedēļas pēc pēdējās ensitrelvīra devas jālieto efektīva kontracepcijas (pretapaugļošanās) metode. Pirms ārstēšanas uzsākšanas jāizslēdz grūtniecība.

Zokovea lietošanas laikā un 2 nedēļas pēc Zokovea lietošanas pārtraukšanas Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti piesardzības apsvērumu dēļ. Tas ir tāpēc, ka nav informācijas par Zokovea lietošanu zīdīšanas periodā, un nav zināms, vai zāles izdalās mātes pienā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav paredzams, ka Zokovea ietekmēs spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Zokovea satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, — būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Zokovea

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.

Cik daudz jālieto

Ārstēšanas kurss ilgst 5 dienas.

Ieteicamā deva ir:

- 1. dienā: lietojiet 3 tabletes vienlaicīgi (kopējā deva 375 mg);
- 2., 3., 4. un 5. dienā: lietojiet 1 tableti dienā (125 mg).

Kā lietot

Zokovea jālieto pēc iespējas ātrāk un 72 stundu laikā pēc cieša kontakta ar personu, kurai ir COVID-19.

Zokovea var lietot kopā ar ēdienu vai bez tā:

- norijiet tabletes veselas, uzdzerot ūdeni;
- tabletes nedrīkst sakošļāt, salauzt vai sasmalcināt.

Ja esat lietojis Zokovea vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis pārāk daudz Zokovea, nekavējoties zvaniet ārstam vai farmaceitam vai nekavējoties dodieties uz tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu.

Ja esat aizmirsis lietot Zokovea

Ja esat aizmirsis devu, lietojiet to, tiklīdz to atceraties. Tomēr, ja gandrīz pienācis laiks nākamās devas lietošanai, nelietojiet izlaisto devu, un lietojiet nākamo parasto devu paredzētajā laikā. Nelietojiet divkārt devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Zokovea

Pat ja jūtaties labāk, nepārtrauciet šo zāļu lietošanu, nekonsultējoties ar ārstu. Tomēr, Jums jāpārtrauc lietot šīs zāles, ja Jums ir nopietnas alerģiskas reakcijas pazīmes, kādas aprakstītas lietošanas instrukcijas 4. punktā.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnas blakusparādības

Pārtrauciet lietot Zokovea un sazinieties ar ārstu vai **nekavējoties** dodieties uz tuvāko neatliekamās medicīniskās palīdzības centru, ja Jums ir kāds no tālāk minētajiem simptomiem:

Smagas alerģiskas reakcijas pazīmes (biežums nav zināms)

- apgrūtināta rīšana vai elpošana;
- mēles, mutes un sejas pietūkums;
- sasprindzinājuma sajūta kaklā;
- aizsmakusi balss;
- nieze;
- ādas izsitumi.

Citas blakusparādības

Konsultējieties ar ārstu, ja pamanāt kādu no tālāk minētajām blakusparādībām:

Bieži (var ietekmēt ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

- galvassāpes;

- caureja;
- slikta dūša (nelabums);
- paaugstināts noteiktu tauku (lipīdu), ko sauc par triglicerīdiem, līmenis asinīs.

Retāk (var ietekmēt ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem)

- paaugstināts aknu ražotās vielas (bilirubīna) līmenis asinīs;
- vemšana;
- diskomforta sajūta vēderā;
- gremošanas traucējumi (dispepsija);
- ādas izsitumi;
- ekzēma;
- niezoši izsitumi (nātrene);
- niezoša āda (nieze).

Reti (var skart līdz 1 no 1 000 cilvēkiem)

- ādas alerģija, kas izpaužas izsitumu, apsārtuma un nelielu, paceltu izsitumu veidā (zāļu izraisīti izsitumi).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikuma](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Zokovea

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes vai blistera pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāriet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Zokovea satur

Aktīvā viela ir ensitrelvīrs. Katra tablete satur ensitrelvīra fumarātu, kas atbilst 125 mg ensitrelvīra.

Citas palīgvielas ir mannīts (E421), kroscarmelozes nātrijs sāls (E468), hidroksipropilceluloze (E463), koloidālais bezūdens silīcija dioksīds (E551), mikrokristāliskā celuloze (E460) un magnija stearāts (E470b).

Zokovea ārējais izskats un iepakojums

Aptuveni 9 mm apaļas, baltas līdz gaiši dzeltenbaltas tabletes ar iespiestu uzņēmuma logotipu un “711” vienā pusē un “125” otrā pusē.

Zokovea ir iepakotas kartona kastītē, kas satur PVH/PHTFE blistera plāksnīti ar kopumā 7 tabletēm.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta .

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē: <https://www.ema.europa.eu>