

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zokovea 125 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține acid ensitrelvir fumaric echivalent cu ensitrelvir 125 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimate de aproximativ 9 mm, rotunde, de culoare albă până la galben deschis, gravate cu sigla companiei pe o față și cu „711” și „125” pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Zokovea este indicat pentru profilaxia COVID-19 post-expunere la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste.

Zokovea trebuie administrat conform recomandărilor oficiale.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste

Doza recomandată pentru pacienții cu vârsta de 12 ani și peste este de 375 mg ensitrelvir administrat oral, o dată pe zi în Ziua 1 și 125 mg o dată pe zi din Ziua 2 până în Ziua 5, timp de 5 zile.

Se recomandă inițierea administrării cât mai curând posibil și în decurs de 72 de ore de la contactul apropiat cu o persoană care are infecție cu SARS-CoV-2 (vezi pct. 5.1).

Doză omisă

În cazul unei doze omise, pacientul trebuie să administreze doza cât mai curând posibil și să reia programul uzual de administrare a dozelor. Dacă se apropie momentul următoarei doze, pacientul nu trebuie să administreze doza omisă, ci trebuie să administreze următoarea doză la ora programată în mod obișnuit. Pacientul nu trebuie să administreze o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Zokovea nu este recomandat pentru utilizare la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2).

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta de 65 de ani sau peste (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Zokovea la copiii cu vârsta sub 12 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Pentru administrare orală.

Acest medicament poate fi administrat cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2). Comprimatele trebuie înghițite întregi cu apă și nu trebuie mestecate, sparte sau sfărâmate.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Femei gravide (vezi pct. 4.4 și 4.6).

Medicamentele enumerate mai jos sunt exemple și nu sunt considerate ca alcătuind o listă cuprinzătoare a tuturor medicamentelor posibile care sunt contraindicate în asociere cu ensitrelvir.

Medicamente al căror clearance metabolic depinde puternic de CYP3A și pentru care concentrațiile plasmatice crescute se asociază cu reacții grave și/sau care pun în pericol viața:

- Antianginoase: ranolazină
- Antiaritmice: dronedaronă, chinidină
- Medicamente antineoplazice: venetoclax (la inițierea dozei și în timpul fazei de creștere a dozei la pacienții cu leucemie limfocitară cronică/limfom limfocitar mic)
- Medicamente antigutoase: colchicină (la pacienții cu insuficiență renală și/sau hepatică)
- Antihistaminice: terfenadină
- Antipsihotice: lurasidonă, pimozidă, quetiapină
- Medicamente antitrombotice: ticagrelor
- Medicamente cardiovasculare: eplerenonă, ivabradină
- Inhibitor al miozinei cardiace: mavacamten (la pacienții cu fenotip de metabolizare lent prin CYP2C19 sau fenotip nedeterminat al CYP2C19)
- Derivați de ergot: dihidroergotamină, ergotamină, metilergometrină
- Medicamente pentru motilitatea gastrointestinală: cisapridă
- Imunosupresoare: voclosporină
- Medicamente hipolipemiente: simvastatină, lovastatină, lomitapidă
- Antagoniști ai receptorilor de mineralocorticoizi: finerenonă
- Medicamente antipsihotice: cariprazină
- Antagoniștii opioizi: naloxegol
- Inhibitori ai PDE5: avanafil, tadalafil atunci când este utilizat pentru hipertensiune arterială pulmonară (HAP), vardenafil
- Sedative/hipnotice: daridorexant, midazolam oral, triazolam

Din cauza timpului lung de înjumătățire a ensitrelvir și a unui mecanism dependent de timp, efectul de inhibare enzimatică asupra CYP3A poate fi menținut timp de 1-2 săptămâni după tratamentul cu ensitrelvir.

Medicamente care sunt inductori puternici ai CYP3A, în care concentrațiile plasmatice semnificativ scăzute ale ensitrelvir se pot asocia cu pierderea potențială a răspunsului virologic și cu rezistența potențială:

- Antibiotice: rifampicină
- Medicamente antineoplazice: apalutamidă, enzalutamidă, mitotan
- Anticonvulsivante: carbamazepină, fenitoină
- Potențiatori ai regulatorului de conductivitate transmembranară pentru fibroza chistică: lumacaftor/ivacaftor
- Medicamente din plante medicinale: sunătoare (*Hypericum perforatum*)

Zokovea nu trebuie inițiat imediat după întreruperea inductorilor puternici ai CYP3A din cauza întârzierii dispariției efectului inductor CYP3A a cărui administrare a fost încetată recent (vezi pct. 4.5).

Trebuie luată în considerare o abordare multidisciplinară (de exemplu, care implică medici și specialiști în farmacologie clinică) pentru a determina momentul adecvat pentru inițierea tratamentului cu Zokovea luând în considerare întârzierea dispariției efectului inductor CYP3A a cărui administrare a fost întreruptă recent și necesitatea de a iniția Zokovea în termen de 72 de ore după contactul apropiat cu o persoană care are infecție cu SARS-CoV-2 (vezi pct. 4.2).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente. Sarcina trebuie exclusă înainte de începerea tratamentului (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Interacțiuni cu alte medicamente

Deoarece ensitrelvir poate interacționa cu inductorii CYP3A sau cu medicamentele care sunt substraturi ale CYP3A, gp-P sau BCRP, medicamentele administrate în asociere trebuie evaluate cu atenție în momentul prescrierii Zokovea (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Reacții de hipersensibilitate

S-au raportat anafilaxie și șoc anafilactic în asociere cu ensitrelvir (vezi pct. 4.8). Dacă apar semne și simptome de anafilaxie semnificativă clinic, tratamentul trebuie încetat imediat și trebuie inițiată administrarea medicamentelor adecvate și/sau tratament adecvat de susținere a funcțiilor vitale.

Insuficiență hepatică severă

Nu sunt disponibile date farmacocinetice și clinice la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Prin urmare, Zokovea nu este recomandat pentru utilizare la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Excipienți cu efect cunoscut

Sodiu

Comprimatele de ensitrelvir conțin sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conțin sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele altor medicamente asupra ensitrelvir

Ensitrelvir este un substrat al CYP3A, gp-P și BCRP.

Inducția CYP

Un inductor puternic al CYP3A, carbamazepina (100 mg administrate de două ori pe zi [Zilele 1 până la 3], 200 mg administrate de două ori pe zi [Zilele 4 până la 6], 300 mg administrate de două ori pe zi [Zilele 7 până la 18]) a scăzut valoarea ASC a ensitrelvir cu 46%.

Se preconizează că efectul unui inductor moderat va fi mai mic, dar nu se poate exclude un efect relevant din punct de vedere clinic.

Prin urmare, administrarea administrate în asociere a ensitrelvir cu medicamente care induc CYP3A poate scădea concentrațiile plasmatice ale ensitrelvir și poate reduce efectul său terapeutic.

Utilizarea inductorilor puternici ai CYP3A în asociere cu ensitrelvir este contraindicată (vezi pct. 4.3) și utilizarea inductorilor moderați ai CYP3A în asociere cu ensitrelvir nu este recomandată, dar în cazul în care este necesar, medicul care prescrie medicamentul trebuie să știe că acest lucru poate duce la o expunere scăzută la ensitrelvir și la o potențială pierdere a răspunsului virologic.

Inhibarea CYP

Itraconazol, inhibitor puternic al CYP3A (200 mg de două ori pe zi în Ziua 1 și apoi 200 mg o dată pe zi) a crescut valoarea ASC a ensitrelvir de 1,31 ori. Acest lucru nu este considerat relevant din punct de vedere clinic, iar ensitrelvir poate fi utilizat cu inhibitorii CYP3A. Deoarece itraconazol este, de asemenea, un inhibitor al gp-P și al BCRP, ensitrelvir poate fi utilizat și cu inhibitori ai acestor transportori.

Efectele ensitrelvir asupra altor medicamente

Ensitrelvir este un inhibitor puternic al CYP3A4.

Substraturi CYP3A4

Zokovea este un inhibitor puternic al CYP3A, deoarece ensitrelvir 375/125 mg a crescut valorile C_{max} și ASC ale midazolam de 2,80 și, respectiv, 6,77 ori și crește concentrațiile plasmatice ale medicamentelor care sunt metabolizate în principal prin CYP3A. Este contraindicată administrarea ensitrelvir în asociere cu medicamente extrem de dependente de CYP3A pentru clearance și pentru care concentrațiile plasmatice crescute se asociază cu evenimente grave și/sau care pun în pericol viața (vezi pct. 4.3).

Administrarea în asociere a altor substraturi CYP3A care pot duce la interacțiuni potențial semnificative (vezi Tabelul 1) trebuie luată în considerare numai dacă beneficiul depășește riscul.

Substraturi glicoproteina-P

Ensitrelvir (500 mg doză unică) a crescut C_{max} și ASC_{0-inf} ale substratului gp-P digoxină de 2,17 și respectiv 1,31 ori, astfel ensitrelvir este un inhibitor al gp-P. Trebuie procedat cu atenție în cazul tratamentului în asociere cu substraturi gp-P sensibile cu indice terapeutic îngust (de ex., digoxină, dabigatran). Trebuie efectuată monitorizarea atentă a medicamentului pentru siguranță și eficacitate, iar doza poate fi ajustată în consecință.

Substraturi BCRP

Ensitrelvir (500 mg doză unică) a crescut C_{max} și ASC_{0-inf} ale substratului BCRP rosuvastatină de 1,97 și respectiv 1,65 ori, astfel ensitrelvir este un inhibitor al BCRP. Trebuie procedat cu atenție în cazul tratamentului în asociere cu substraturi BCRP sensibile cu indice terapeutic îngust.

Substraturi OAT3

Pe baza studiilor *in vitro*, există potențialul ca ensitrelvir să inhibe OAT3 la concentrații relevante clinic. Nu s-a efectuat niciun studiu *in vivo*. Trebuie să se procedeze cu atenție atunci când sunt administrate în asociere substraturi OAT3 cu indice terapeutic îngust (de ex., metotrexat).

Contraceptive orale

S-au investigat efectele dozei clinice de ensitrelvir asupra farmacocineticii (FC) contraceptivelor orale combinate (etinilestradiol și drospirenonă). Ensitrelvir nu a afectat FC etinilestradiol și a crescut valoarea ASC pentru drospirenonă de 1,81 ori. Acest lucru nu este considerat relevant din punct de vedere clinic.

Corticosteroizi

S-a investigat efectul ensitrelvir (750 mg în Ziua 1 și 250 mg în Zilele 2 până la 5) asupra farmacocineticii pentru dexametazonă și prednisolon (ambele substraturi ale CYP3A4). Expunerea la dexametazonă a crescut odată cu administrarea în asociere de ensitrelvir, iar acest efect a scăzut în timp după ultima doză de ensitrelvir. Valoarea C_{max} și ASC_{0-inf} a dexametazonei în Ziua 5 a crescut de 1,47 ori și respectiv 3,47 ori, în Ziua 9 a crescut de 1,24 ori și respectiv de 2,38 ori, iar valorile din Ziua 14 (a 10-a zi după ultima doză de ensitrelvir) au crescut de 1,17 ori și respectiv 1,58 ori, în comparație cu cele de după administrarea unei singure doze de dexametazonă în monoterapie. Se recomandă prudență în cazul tratamentului în asociere cu dexametazonă. Administrarea de ensitrelvir nu a avut niciun efect semnificativ clinic asupra farmacocineticii pentru prednisolon.

Substraturi ale CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 sau CYP2C19

Studiile *in vitro* cu ensitrelvir au demonstrat efecte inhibitorii asupra CYP2C8 și efecte inductive asupra CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 și CYP2C19. Nu s-au efectuat studii *in vivo*. Ensitrelvir poate reduce expunerea la substraturile CYP2B6 (de ex. bupropionă), CYP2C9 (de ex. S-warfarină) și CYP2C19 (de ex. omeprazol). În plus, ensitrelvir poate fie să crească, fie să scadă expunerea la substraturile CYP2C8 (de ex. repaglinidă).

Medicamentele enumerate în Tabelul 1 reprezintă un ghid și nu sunt considerate o listă cuprinzătoare a tuturor medicamentelor posibile care sunt contraindicate sau pot interacționa cu ensitrelvir.

Tabelul 1. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Clasa medicamentului	Medicament în cadrul clasei (Modificarea ASC, modificarea C_{max})	Comentarii clinice
Antagonist al receptorilor alfa ₁ -adrenergici	↑ Alfuzosină	Utilizarea în asociere cu ensitrelvir nu este recomandată, deoarece concentrațiile sanguine de alfuzosină pot fi crescute.
Antagonist al receptorilor alfa-adrenergici	↑ Silodosină	Nu se recomandă utilizarea în asociere cu ensitrelvir deoarece concentrațiile sanguine de silodosină pot fi crescute.
Analgezice (narcotice)	↑ Buprenorfină ↑ Fentanil ↑ Metadonă ↑ Oxycodonă	Ensitrelvir inhibă CYP3A și, ca rezultat, se estimează creșterea concentrațiilor plasmatice ale acestor analgezice narcotice. Dacă este necesară utilizarea în asociere cu ensitrelvir, luați în considerare reducerea dozei acestor analgezice narcotice și monitorizați îndeaproape efectele terapeutice și adverse (inclusiv depresia respiratorie). Consultați RCP individual pentru informații suplimentare.

Tabelul 1. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Clasa medicamentului	Medicament în cadrul clasei (Modificarea ASC, modificarea C_{max})	Comentarii clinice
Antianginoase	↑ Ranolazină	Administrarea în asociere poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatice de ranolazină și, prin urmare, este contraindicată (vezi pct. 4.3).
Antiaritmice	↑ Dronedaronă ↑ Chinidină	Administrarea în asociere poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatice de dronedaronă și chinidină și, prin urmare, este contraindicată (vezi pct. 4.3).
	↑ Disopiramidă	Ensirelvir poate crește concentrațiile plasmatice de disopiramidă, ceea ce poate duce la un risc crescut de evenimente adverse, cum ar fi aritmiile cardiace. Se recomandă prudență și se recomandă monitorizarea concentrației terapeutice de disopiramidă, dacă este disponibilă.
Antibiotice	↑ Eritromicină	Ensirelvir inhibă CYP3A și, ca rezultat, se estimează creșterea concentrațiilor plasmatice de eritromicină. Se recomandă monitorizarea atentă a efectelor terapeutice și a reacțiilor adverse atunci când se administrează eritromicină în asociere cu ensirelvir.
Medicamente antineoplazice	↑ Apalutamidă	Administrarea în asociere este contraindicată din cauza pierderii potențiale a răspunsului virologic la ensirelvir, deoarece apalutamida este un inductor moderat până la puternic al CYP3A4 (vezi pct. 4.3). În plus, ensirelvir poate crește concentrațiile plasmatice de apalutamidă, ceea ce poate duce la apariția potențială a evenimentelor adverse grave, inclusiv convulsii.
	↑ Neratinib	Ensirelvir poate crește concentrațiile plasmatice ale neratinib. Prin urmare, nu se recomandă administrarea neratinib în asociere cu ensirelvir. Consultați RCP pentru neratinib pentru informații suplimentare.
	Enzalutamidă	Enzalutamida este un inductor puternic al CYP3A4, iar administrarea în asociere este contraindicată din cauza pierderii potențiale a răspunsului virologic (vezi pct. 4.3).

Tabelul 1. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Clasa medicamentului	Medicament în cadrul clasei (Modificarea ASC, modificarea C_{max})	Comentarii clinice
	↑ Axitinib ↑ Bortezomib ↑ Bosutinib ↑ Cabazitaxel ↑ Crizotinib ↑ Dasatinib ↑ Docetaxel ↑ Erlotinib ↑ Gefitinib ↑ Imatinib ↑ Irinotecan ↑ Lapatinib ↑ Nilotinib ↑ Panobinostat ↑ Ponatinib ↑ Ruxolitinib ↑ Sunitinib ↑ Temsirolimus	Ensitrelvir poate crește concentrațiile plasmatice, ceea ce duce la posibilitatea unei incidențe crescute a evenimentelor adverse. Consultați RCP corespunzător pentru informații suplimentare.
	Mitotan	Administrarea în asociere este contraindicată din cauza pierderii potențiale a răspunsului virologic (vezi pct. 4.3).
	↑ Ibrutinib	Concentrațiile plasmatice de ibrutinib pot fi crescute din cauza inhibării CYP3A de către ensitrelvir, ceea ce duce la un risc crescut de toxicitate, inclusiv risc de sindrom de liză tumorală. Trebuie evitată administrarea în asociere de ibrutinib și ensitrelvir. Dacă se consideră că beneficiul depășește riscul și trebuie utilizat ensitrelvir, reduceți doza de ibrutinib la 140 mg și monitorizați cu atenție pacientul pentru semne de toxicitate.
	↑ Venetoclax	Concentrațiile plasmatice pot să crească din cauza inhibării CYP3A de către ensitrelvir, ceea ce duce la un risc crescut de sindrom de liză tumorală la inițierea dozei și în timpul fazei de creștere a dozei și, prin urmare, administrarea în asociere este contraindicată (vezi pct. 4.3). La pacienții care au încheiat faza de creștere a dozei și cărora li se administrează o doză zilnică constantă de venetoclax, se va reduce doza de venetoclax la 100 mg sau mai puțin (sau cu cel puțin 75% dacă a fost deja modificată din alte motive) atunci când se utilizează inhibitori puternici ai CYP3A.

Tabelul 1. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Clasa medicamentului	Medicament în cadrul clasei (Modificarea ASC, modificarea C_{max})	Comentarii clinice
	↑ Ivosidenib	Ensitrelvir poate crește concentrațiile plasmatice de ivosidenib, ceea ce poate crește riscul de toxicitate, inclusiv riscul de evenimente adverse, grave, cum ar fi prelungirea intervalului QT. Ivosidenib este și inductor al CYP3A, iar acest lucru poate duce la o expunere scăzută a ensitrelvir și la pierderea potențială a răspunsului virologic. Trebuie evitată administrarea în asociere (consultați RCP pentru ivosidenib pentru informații suplimentare).
	↑ Vincristină ↑ Vinblastină	Concentrațiile plasmatice pot fi crescute atunci când se administrează în asociere cu ensitrelvir, ceea ce duce la posibilitatea unei incidențe crescute a evenimentelor adverse.
Anticoagulante	↑ Apixaban	Inhibitorii puternici ai gp-P și CYP3A4 în asociere cresc concentrațiile sanguine de apixaban și cresc riscul de sângerare. Recomandările privind dozele pentru administrarea în asociere de apixaban cu ensitrelvir depind de doza de apixaban. Pentru doze de apixaban 5 mg sau 10 mg de două ori pe zi, reduceți doza de apixaban cu 50%. La pacienții care iau deja apixaban 2,5 mg de două ori pe zi, evitați administrarea în asociere cu ensitrelvir.
	↑ Cilostazol	Concentrațiile plasmatice ale cilostazol pot fi crescute din cauza inhibării CYP3A de către ensitrelvir. Se recomandă ajustarea dozei de cilostazol. Consultați RCP pentru cilostazol informații suplimentare.
	↑ Warfarină	Se recomandă monitorizarea parametrilor de anticoagulare atunci când este administrată warfarină în asociere cu ensitrelvir.
	↑ Dabigatran	Se preconizează că administrarea în asociere de ensitrelvir va crește concentrațiile de dabigatran (din cauza inhibării ai gp-P), ducând la un risc crescut de sângerare. Reduceți doza de dabigatran sau evitați utilizarea în asociere.

Tabelul 1. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Clasa medicamentului	Medicament în cadrul clasei (Modificarea ASC, modificarea C_{max})	Comentarii clinice
	↑ Rivaroxaban	Inhibarea CYP3A și a gp-P duce la creșterea concentrațiilor plasmatice și a efectelor farmacodinamice ale rivaroxaban, ceea ce poate duce la un risc crescut de sângerare. Prin urmare, utilizarea ensitrelvir nu este recomandată la pacienții cărora li se administrează rivaroxaban.
Anticonvulsivante	Carbamazepină	Carbamazepina scade valorile ASC și C_{max} ale ensitrelvir cu până la 46% și, respectiv, 38%. Carbamazepina este un inductor puternic al CYP3A4, iar administrarea în asociere este contraindicată din cauza pierderii potențiale a răspunsului virologic (vezi pct. 4.3).
	Fenitoină	Fenitoină este un inductor puternic al CYP3A4, iar administrarea în asociere este contraindicată din cauza pierderii potențiale a răspunsului virologic (vezi pct. 4.3).
	Fenobarbital Primidonă	Fenobarbital și primidonă sunt inductori moderați ai CYP3A4, iar acest lucru poate duce la o expunere scăzută a ensitrelvir și la o potențială pierdere a răspunsului virologic.
Antifungice	↑ Itraconazol	Itraconazol este un inhibitor puternic al CYP3A4 și crește valorile ASC și C_{max} ale ensitrelvir cu 31% și, respectiv, cu 24%, ceea ce nu este considerat relevant din punct de vedere clinic. Ensitrelvir inhibă CYP3A și, ca rezultat, se așteaptă să crească concentrațiile plasmatice de itraconazol. Se recomandă monitorizarea atentă a efectelor terapeutice și a reacțiilor adverse atunci când itraconazol se administrează în asociere cu ensitrelvir.
Medicamente antigutoase	↑ Colchicină	Se preconizează că vor crește concentrațiile de colchicină atunci când se administrează în asociere cu ensitrelvir din cauza inhibării CYP3A4. Administrarea în asociere este contraindicată la pacienți cu insuficiență renală și/sau hepatică din cauza potențialului de reacții grave și/sau care pun în pericol viața (vezi pct. 4.3). Pentru pacienții cu funcție renală normală, consultați RCP pentru colchicină.

Tabelul 1. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Clasa medicamentului	Medicament în cadrul clasei (Modificarea ASC, modificarea C_{max})	Comentarii clinice
Antihistaminice	↑ Terfenadină	Concentrații plasmatice crescute de terfenadină, crescând astfel riscul de aritmii grave cauzate de acest agent. Prin urmare, utilizarea în asociere cu ensitrelvir este contraindicată (vezi pct. 4.3).
Antimicobacteriene	Rifampicină	Rifampicina este un inductor puternic al CYP3A4, iar administrarea în asociere este contraindicată din cauza pierderii potențiale a răspunsului virologic (vezi pct. 4.3).
	↑ Rifabutină	Se estimează o creștere a expunerii la rifabutină din cauza inhibării CYP3A de către ensitrelvir.
Antipsihotice	↑ Lurasidonă ↑ Pimozidă ↑ Quetiapină	Administrarea în asociere poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatice de lurasidonă, pimozidă, quetiapină și, prin urmare, este contraindicată (vezi pct. 4.3).
Antipsihotice	↑ Aripiprazol	Se recomandă ajustarea dozei de aripiprazol, deoarece se așteaptă ca ensitrelvir să crească concentrațiile plasmatice de aripiprazol din cauza inhibării CYP3A. Consultați RCP pentru aripiprazol pentru informații suplimentare.
	↑ Haloperidol	Ensitrelvir inhibă CYP3A și, ca rezultat, se așteaptă să crească concentrațiile plasmatice de haloperidol.
Antitrombotice	↑ Ticagrelor	Administrarea în asociere este contraindicată (vezi pct. 4.3).
Agoniști beta-adrenergici (cu acțiune îndelungată)	↑ Salmeterol	Ensitrelvir inhibă CYP3A și, ca urmare, se estimează o creștere pronunțată a concentrațiilor plasmatice de salmeterol, ceea ce duce la un risc crescut de evenimente adverse cardiovasculare asociate cu salmeterol, inclusiv prelungirea intervalului QT, palpitații și tahicardie sinusală. Prin urmare, evitați utilizarea în asociere cu ensitrelvir.

Tabelul 1. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Clasa medicamentului	Medicament în cadrul clasei (Modificarea ASC, modificarea C_{max})	Comentarii clinice
Blocante ale canalelor de calciu	↑ Amlodipină ↑ Felodipină ↑ Nifedipină ↑ Verapamil	Ensitrelvir inhibă CYP3A și, ca rezultat, se estimează creșterea concentrațiilor plasmatice ale antagoniștilor canalelor de calciu. Dacă se administrează în asociere, pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru a detecta efectele terapeutice și reacțiile adverse în timpul administrării în asociere. Consultați RCP corespunzător pentru antagoniștii canalelor de calciu informații suplimentare.
Glicozide cardiace	↑ Digoxină (31%, 117%)	Această interacțiune se datorează modificării efluxului de digoxină mediat de gp-P de către ensitrelvir. Monitorizați concentrațiile de digoxină, dacă este posibil, și siguranța și eficacitatea pentru digoxină.
Medicamente cardiovasculare	↑ Eplerenonă ↑ Ivabradină	Administrarea în asociere este contraindicată (vezi pct. 4.3).
	↑ Guanfacină	Ensitrelvir inhibă CYP3A și, ca rezultat, se estimează creșterea concentrațiilor plasmatice de guanfacină. Se recomandă ajustarea dozei, consultați RCP pentru guanfacină.
	↑ Mavacamten	Administrarea în asociere la pacienții cu fenotip de metabolizare slabă prin CYP2C19 sau fenotip CYP2C19 nedeterminat este contraindicată (vezi pct. 4.3).
	↑ Riociguat	Concentrațiile plasmatice pot să fie crescute din cauza inhibării CYP3A și gp-P de către ensitrelvir. Nu se recomandă administrarea în asociere de riociguat cu ensitrelvir.
Corticosteroizi	↑ Budesonidă ↑ Ciclesonidă ↑ Dexametazonă (247%, 47%) ↑ Metilprednisolon	Ensitrelvir inhibă CYP3A și crește concentrațiile plasmatice de dexametazonă. De asemenea, se estimează creșterea concentrațiilor plasmatice de budesonidă, ciclesonidă și metilprednisolon. Se recomandă prudență în cazul utilizării în asociere consultați RCP-urile corespunzătoare.
Potențiatori ai regulatorului de conductanță transmembranară al fibrozei chistice	Lumacaftor/ivacaftor	Lumacaftor/ivacaftor este un inductor puternic al CYP3A4, iar administrarea în asociere este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Tabelul 1. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Clasa medicamentului	Medicament în cadrul clasei (Modificarea ASC, modificarea C_{max})	Comentarii clinice
Medicament antireumatic modificator al bolii	↑ Metotrexat	Ensirelvir poate inhiba OAT3 și, ca urmare, se estimează creșterea concentrațiilor plasmatice de metotrexat. În cazul tratamentului în asociere, trebuie să se procedeze cu atenție.
Agoniști de dopamină	↑ Bromocriptină	Ensirelvir inhibă CYP3A și, ca rezultat, se estimează creșterea concentrațiilor plasmatice de bromocriptină.
Derivați de ergot	↑ Dihidroergotamină ↑ Ergotamină ↑ Metilergometrină	Administrarea în asociere este contraindicată din cauza potențialului de toxicitate ergotică acută, caracterizată prin vasospasm și ischemie la nivelul extremităților și al altor țesuturi, inclusiv la nivelul sistemului nervos central (vezi pct. 4.3).
Medicamente gastrointestinale	↑ Aprepitant ↑ Loperamidă	Ensirelvir inhibă CYP3A și, ca rezultat, se estimează creșterea concentrațiilor plasmatice de aprepitant și loperamidă.
Agent pentru motilitatea gastrointestinală	↑ Cisapridă	Ensirelvir poate crește concentrațiile plasmatice de cisapridă, crescând astfel riscul de aritmii grave cauzate de acest medicament și, prin urmare, utilizarea în asociere cu ensirelvir este contraindicată (vezi pct. 4.3).
Produse din plante (pentru depresie)	Sunătoare	Preparatele pe bază de plante care conțin sunătoare (<i>Hypericum perforatum</i>), din cauza riscului de scădere a concentrațiilor plasmatice și a efectelor clinice reduse ale ensirelvir și, prin urmare, utilizarea în asociere cu ensirelvir este contraindicată (vezi pct. 4.3).
Antagonist CCR5 HIV	↑ Maraviroc	Se estimează că ensirelvir crește concentrațiile plasmatice de maraviroc ca rezultat al inhibării CYP3A. Pentru informații suplimentare, consultați RCP pentru maraviroc.
Inhibitori non-nucleozidici ai revers transcriptazei HIV	Efavirenz Etravirină	Efavirenz și etravirină sunt inductori moderați ai CYP3A4, iar acest lucru poate duce la o expunere scăzută a ensirelvir și la o potențială pierdere a răspunsului virologic.
Inhibitori ai HMG-CoA reductazei (statine)	↑ Lovastatină ↑ Simvastatină	Administrarea în asociere este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Tabelul 1. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Clasa medicamentului	Medicament în cadrul clasei (Modificarea ASC, modificarea C_{max})	Comentarii clinice
	↑ Atorvastatină	Ensirelvir inhibă CYP3A și, ca rezultat, se estimează creșterea concentrațiilor plasmatice de atorvastatină (consultați RCP pentru atorvastatină).
	↑ Rosuvastatină (65%, 97%)	Ensirelvir inhibă BCRP și, ca rezultat, se estimează creșterea concentrațiilor plasmatice de rosuvastatină (consultați RCP pentru rosuvastatină).
Terapii pentru hiperparatiroidism	↑ Cinacalcet	Ensirelvir inhibă CYP3A și, ca rezultat, se estimează creșterea concentrațiilor plasmatice de cinacalcet. Este posibil să fie necesare ajustări ale dozei.
Imunosupresoare	↑ Voclosporină	Administrarea în asociere este contraindicată din cauza potențialului de nefrotoxicitate acută și/sau cronică (vezi pct. 4.3).
	Inhibitori de calcineurină: ↑ Ciclosporină ↑ Tacrolimus	Ensirelvir inhibă CYP3A și, ca rezultat, se estimează creșterea concentrațiilor plasmatice de ciclosporină și tacrolimus. Această administrare în asociere trebuie luată în considerare numai cu monitorizarea atentă și regulată a concentrațiilor sanguine ale imunosupresoarelor, pentru a reduce doza de imunosupresoare în conformitate cu cele mai recente linii directoare și pentru a evita supraexpunerea și creșterea ulterioară a reacțiilor adverse grave ale imunosupresorului. Este important ca monitorizarea atentă și regulată să fie efectuată nu numai în timpul administrării în asociere cu ensirelvir, ci și după tratamentul cu ensirelvir.

Tabelul 1. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Clasa medicamentului	Medicament în cadrul clasei (Modificarea ASC, modificarea C_{max})	Comentarii clinice
	↑ Everolimus ↑ Sirolimus	Ensitrelvir inhibă CYP3A și, ca rezultat, se estimează creșterea concentrațiilor plasmatice de everolimus și sirolimus. Această administrare în asociere trebuie luată în considerare numai cu monitorizarea atentă și regulată a concentrațiilor sanguine ale imunosupresoarelor, pentru a reduce doza de imunosupresoare în conformitate cu cele mai recente linii directoare și pentru a evita supraexpunerea și creșterea ulterioară a reacțiilor adverse grave ale imunosupresorului. Este important ca monitorizarea atentă și regulată să fie efectuată nu numai în timpul administrării în asociere cu ensitrelvir, ci și după tratamentul cu ensitrelvir.
Inhibitori ai kinazei Janus (Janus kinase, JAK)	↑ Tofacitinib	Ensitrelvir inhibă CYP3A și, ca rezultat, se estimează creșterea concentrațiilor plasmatice de tofacitinib. Se recomandă ajustarea dozei de tofacitinib. Consultați RCP pentru tofacitinib pentru informații suplimentare.
Inhibitori ai proteinei de transfer a trigliceridelor microzomale (microsomal triglyceride transfer protein, MTTP)	↑ Lomitapidă	Ensitrelvir inhibă CYP3A și, ca rezultat, se estimează creșterea concentrațiilor plasmatice de lomitapidă. Administrarea în asociere este contraindicată din cauza potențialului de hepatotoxicitate (vezi pct. 4.3).
Medicamente pentru migrenă	↑ Eletriptan	Ensitrelvir inhibă CYP3A și, ca rezultat, se estimează creșterea concentrațiilor plasmatice de eletriptan. Ensitrelvir nu trebuie utilizat împreună cu eletriptan.
Antagoniști ai receptorilor mineralocorticoizi	↑ Finerenonă	Administrarea în asociere este contraindicată din cauza potențialului de reacții adverse grave, inclusiv hiperkaliemie, hipotensiune arterială și hiponatremie (vezi pct. 4.3).
Medicamente antipsihotice	↑ Cariprazină	Administrarea în asociere este contraindicată din cauza expunerii plasmatice crescute la cariprazină și la metaboliții săi activi (vezi pct. 4.3).
Antagoniști opioizi	↑ Naloxegol	Administrarea în asociere este contraindicată din cauza potențialului apariției simptomelor de sevraj la opioide (vezi pct. 4.3).

Tabelul 1. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Clasa medicamentului	Medicament în cadrul clasei (Modificarea ASC, modificarea C_{max})	Comentarii clinice
Inhibitori ai PDE5 pentru hipertensiune arterială pulmonară	↑ Tadalafil	Ensirelvir inhibă CYP3A și, ca rezultat, se estimează creșterea concentrațiilor plasmatice de tadalafil. Administrarea în asociere este contraindicată (vezi pct. 4.3).
Inhibitori ai PDE5 pentru disfuncție erectilă	↑ Avanafil ↑ Sildenafil ↑ Tadalafil ↑ Vardenafil	Ensirelvir inhibă CYP3A și, ca rezultat, se estimează creșterea concentrațiilor plasmatice de avanafil, sildenafil, tadalafil și vardenafil. Este contraindicată administrarea în asociere cu avanafil și vardenafil (vezi pct. 4.3).
Sedative	↑ Triazolam	Administrarea în asociere este contraindicată (vezi pct. 4.3).
Sedative/hipnotice	↑ Daridorexant	Administrarea în asociere este contraindicată (vezi pct. 4.3).
	↑ Zopiclonă	Ensirelvir inhibă CYP3A și, ca rezultat, se estimează creșterea concentrațiilor plasmatice de zopiclonă. Este posibil să fie necesare ajustări ale dozei.
	↑ Midazolam oral (577%, 180%)	Ensirelvir inhibă CYP3A și, ca rezultat, crește concentrațiile plasmatice de midazolam. Administrarea în asociere cu midazolam oral este contraindicată (vezi pct. 4.3). Trebuie să se procedeze cu atenție în cazul administrării în asociere cu midazolam parenteral.
Antagoniști selectivi ai receptorilor V2 ai vasopresinei	↑ Tolvaptan	Ensirelvir inhibă CYP3A și, ca rezultat, se estimează creșterea concentrațiilor plasmatice de tolvaptan. Pentru pacienți se recomandă reducerea dozei de tolvaptan. Consultați RCP pentru tolvaptan pentru informații suplimentare.
Medicamente urologice	↑ Oxibutinină	Ensirelvir inhibă CYP3A și, ca rezultat, se estimează creșterea concentrațiilor plasmatice de oxibutinină.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă/contracepția la bărbați și femei

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficace în timpul tratamentului cu ensirelvir și timp de 2 săptămâni după administrarea ultimei doze de ensirelvir (vezi pct. 5.2 și 5.3). Sarcina trebuie exclusă înainte de începerea tratamentului.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea ensitrelvir la femeile gravide sunt limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Ensitrelvir este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă ensitrelvir se excretă în laptele uman. Un studiu non-clinic la șobolani a demonstrat că ensitrelvir se excretă în lapte (vezi pct. 5.3). Nu se poate exclude un risc pentru sugarul alăptat. Prin urmare, nu se recomandă alăptarea în timpul tratamentului și timp de 2 săptămâni după ultima doză de ensitrelvir (vezi pct. 5.2).

Fertilitatea

Efectul ensitrelvir asupra fertilității la om nu a fost studiat. Pe baza datelor din studiile la animale, nu există dovezi că ensitrelvir are un efect asupra fertilității masculine sau feminine (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Zokovea nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse sunt hipertrigliceridemia (5,4%), cefaleea (2,7%), diareea (1,9%) și greața (1,1%).

Cele mai grave reacții adverse sunt anafilaxia și șocul anafilactic (cu frecvență necunoscută).

Lista sub formă de tabel al reacțiilor adverse

Profilul de siguranță al produsului se bazează pe reacțiile adverse raportate în studiile clinice și raportarea spontană.

Reacțiile adverse din Tabelul 2 de mai jos sunt enumerate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și frecvență. Frecvențele sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 2. Reacții adverse

	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută *
Tulburări ale sistemului imunitar					Anafilaxie, șoc anafilactic
Tulburări metabolice și de nutriție		Hipertrigliceridemie	Dislipidemie		
Tulburări hepatobiliare			Hiperbilirubinemie		
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee			

	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută *
Tulburări gastro- intestinale		Diaree, Greață	Vărsături, Disconfort abdominal, Dispepsie		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			Erupție cutanată tranzitorie, Eczemă, Urticarie, Prurit	Erupție medicamen- toasă	

*Date după punerea pe piață

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există un antidot specific pentru Zokovea. În caz de supradozaj, trebuie inițiate măsuri generale de susținere pe baza semnelor și simptomelor pacientului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antivirale pentru uz sistemic, inhibitori de protează, codul ATC: J05AE16.

Mecanism de acțiune

Ensirelvir inhibă selectiv proteaza similară SARS-CoV-2 3C (3CL), o enzimă esențială pentru procesarea poliproteinei codificate de gena SARS-CoV-2, care astfel inhibă replicarea SARS-CoV-2. Concentrația inhibitorie la 50% (CI₅₀) a ensirelvir pentru activitatea proteazei SARS-CoV-2 3CL a fost de 0,0132 μmol/l.

Activitate antivirală

Activitatea antivirală a ensirelvir împotriva izolatelor clinice de SARS-CoV-2, inclusiv tulpini virale cu mutații în proteina spike, cum ar fi Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2), Theta (P.3), Lambda (C.37), Mu (B.1.621) și Omicron (B.1.1.529) a fost determinată folosind celule VeroE6/TMPRSS2. Concentrația eficientă la 50% (CE₅₀) a ensirelvir pentru SARS-CoV-2 a variat între 0,20 și 0,99 μmol/l.

Substituțiile aminoacizilor din regiunea D48G, M49L, P52S, S144A și M49L/S144A a SARS-CoV-2 nsp5 au fost identificate după trecerea virusului în prezența ensirelvir *in vitro*. Expresia relativă a valorilor ensirelvir față de SARS-CoV-2 recombinant care transportă D48G, M49L, P52S, S144A și M49L/S144A au fost de 4,3, 17, 3,7, 9,2 și, respectiv, 100.

În studiul 2206T1331, 51 de participanți în total au avut datele secvenței nsp5 disponibile post-doză din 243 de participanți cu un PCR pozitiv post-doză (laboratorul central) în grupul cu ensirelvir din populația mITT, 1 030 de participanți. Din 51 de participanți, TEAAS în nsp5 pentru ensirelvir au

fost detectate la 19 participanți: M49L la 10 participanți, T25A la 4 participanți, M49I la 3 participanți și P52S la 3 participanți (inclusiv 1 participant cu M49L și T25A).

Expresia relativă a valorilor ensitrelvir față de SARS-CoV-2 recombinant care transportă T25A, M49I, M49L și P52S au fost de 14,4, 5,3, 17 și, respectiv, 3,7.

Definiția TEAAS pentru ensitrelvir: Substituția aminoacizilor confirmată la ≥ 3 participanți care prezintă substituții de aminoacizi apărute după tratament cu o frecvență a mutațiilor $\geq 15\%$ și $\geq 2,5$ ori (în raport cu placebo) în proporția de participanți cu substituție de aminoacizi apărute după tratament cu o frecvență a mutațiilor $\geq 15\%$ în oricare dintre grupurile cu ensitrelvir din populația ITT.

Efecte farmacodinamice

Nu s-a observat nicio prelungire a intervalului QTc la concentrația plasmatică a ensitrelvir utilizând analiza concentrație-QTc pe baza datelor după doze unice de ensitrelvir de la 20 până la 2 000 mg.

Eficacitate clinică

Studiul 2206T1331

Acesta a fost un studiu de fază 3, multicentric, în regim dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, de evaluare a eficacității și siguranței ensitrelvir în prevenirea infecției simptomatice cu SARS-CoV-2 la contactii familiali ai persoanei cu COVID-19 simptomatic, în decurs de 72 de ore. Studiul s-a desfășurat în următoarele țări: Argentina, Japonia, Africa de Sud, Statele Unite și Vietnam. Participanții eligibili (cu vârsta de 12 ani și peste) au fost repartizați aleatoriu fie în grupul cu ensitrelvir, fie în grupul cu placebo (1:1).

- Grupul cu ensitrelvir:
Ca doză de încărcare, s-au administrat 375 mg în Ziua 1. Ulterior, ca doză de întreținere, s-au administrat 125 mg în Zilele 2 până la 5.
- Grupul cu placebo:
Placebo corespunzător a fost administrat o dată pe zi timp de 5 zile.

Au fost randomizați în total 2 387 de participanți și 2 041 de participanți au fost incluși în setul mITT. Setul mITT a fost definit ca toți participanții randomizați și cărora li s-a administrat doza care au avut un rezultat RT-PCR pentru SARS-CoV-2 confirmat negativ la selecție (laboratorul central).

Procentul de bărbați a fost 43,3% cu ensitrelvir și 38,0% cu placebo, iar procentul de femei a fost 56,7% cu ensitrelvir și 62,0% cu placebo. Procentul participanților cu vârsta cuprinsă între 12 și <18 ani a fost de 6,2% cu ensitrelvir și 5,3% cu placebo; procentul participanților cu vârsta cuprinsă între 18 și 64 de ani a fost de 84,2% cu ensitrelvir și 85,8% cu placebo, iar procentul participanților cu vârsta cuprinsă între 65 de ani și peste a fost de 9,6% cu ensitrelvir și 8,9% cu placebo.

COVID-19 simptomatic a fost definit ca un test RT-PCR pozitiv confirmat de laboratorul central și apariția (sau agravarea [creșterea unui scor al simptomelor față de intrarea în studiu] în cazul simptomelor COVID-19 preexistente) ≥ 1 din cele 14 simptome specifice COVID-19 timp de cel puțin 48 de ore.

Criteriul final de evaluare primar, proporția de participanți cu COVID-19 simptomatic până în Ziua 10 (Î 95%) la populația cu mITT a fost de 2,9% (30/1 030; Î 95%: 1,97%, 4,13%) în grupul cu ensitrelvir și 9,0% (91/1 011; Î 95%: 7,31%, 10,94%) în grupul cu placebo. Raportul de risc al COVID-19 simptomatic la participanții randomizați la ensitrelvir comparativ cu participanții care au fost randomizați la placebo a fost de 0,33 (0,22, 0,49) ($p < 0,0001$).

Într-o analiză descriptivă neajustată pe subgrupuri în funcție de regiunea geografică, COVID-19 simptomatic până în Ziua 10 a fost înregistrat la 11 din 266 de participanți (4,1%; Î 95%: 2,08%, 7,28%) în grupul cu ensitrelvir și la 62 din 270 de participanți (23,0%; Î 95%: 18,08%, 28,45%) din grupul cu placebo din Japonia, ceea ce corespunde unui raport de risc de 0,18 (Î 95%: 0,10; 0,33). În

America de Nord, COVID-19 simptomatic până în Ziua 10 a apărut la 15 din 692 de participanți (2,2%; ÎI 95%: 1,22%, 3,55%) în grupul cu ensitrelvir și la 25 din 683 de participanți (3,7%; ÎI 95%: 2,38%, 5,36%) în grupul cu placebo, ceea ce corespunde unui raport de risc de 0,60 (ÎI 95%: 0,32, 1,12). În subgrupul „Celelalte țări” (Argentina, Africa de Sud și Vietnam), COVID-19 simptomatic până în Ziua 10 a apărut la 4 din 72 de participanți (5,6%; ÎI 95%: 1,53%, 13,62%) în grupul cu ensitrelvir și la 4 din 58 de participanți (6,9%; ÎI 95%: 1,91%, 16,73%) în grupul placebo, ceea ce corespunde unui raport de risc de 0,84 (ÎI 95%: 0,27, 2,61).

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Zokvea la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți pentru profilaxia post-ex punere a COVID-19 (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală de ensitrelvir o dată pe zi cu o doză de încărcare de 375 mg în Ziua 1 și o doză de întreținere de 125 mg în Zilele 2 până la 5, media geometrică (CV%) a valorilor C_{max} și ASC_{0-5} ale ensitrelvir în Ziua 1 a fost de 19,7 (21,1%) $\mu\text{g/ml}$ și, respectiv, 325,0 (15,7%) $\mu\text{g}\cdot\text{oră/ml}$, iar cea din Ziua 5 a fost de 24,8 (13,4%) $\mu\text{g/ml}$ și, respectiv, 475,5 (15,0%) $\mu\text{g}\cdot\text{oră/ml}$. Timpul median până la C_{max} (T_{max}) este de 2,75 până la 3,25 ore. Biodisponibilitatea absolută a ensitrelvir nu a fost stabilită.

Efectul alimentelor asupra absorbției orale

La adulții sănătoși cărora li s-a administrat o singură doză orală de ensitrelvir 375 mg după masă (după un mic dejun cu conținut bogat de calorii și lipide), valoarea ASC a crescut cu aproximativ 25%, iar valoarea T_{max} mediană a fost întârziată de la 2,50 ore (în condiții de repaus alimentar) la 6,00 ore (după masă), dar nu a influențat valoarea C_{max} a ensitrelvir. Nu a existat nicio diferență semnificativă clinic în ceea ce privește expunerea ensitrelvir între stările de repaus alimentar și după masă, deși valoarea T_{max} este întârziată după masă comparativ cu starea de repaus alimentar.

Distribuție

Procentul de legare de proteinele serice umane este de 97,7% până la 98,7%.

Media geometrică a volumului aparent de distribuție în faza de eliminare finală a fost de la 13,5 la 20,6 l după administrarea orală a unei doze unice de ensitrelvir (suspensie) de la 20 până la 2 000 mg în condiții de repaus alimentar la voluntarii japonezi adulți sănătoși de sex masculin.

Metabolizare

Un studiu *in vitro* a demonstrat că mai multe enzime CYP, inclusiv CYP3A, au contribuit la formarea ensitrelvir triazol N-desmetil.

Atunci când ensitrelvir a fost administrat pe cale orală într-o singură doză, în condiții de repaus alimentar, la adulții sănătoși, a fost detectat în plasmă în principal ensitrelvir nemetabolizat, iar metabolitul clorinat al ensitrelvir a fost detectat ca metabolit în plasmă. S-au observat metaboliți minori în urină (ensitrelvir triazol N-desmetil, ensitrelvir indazol N-desmetil și un metabolit necunoscut 1) și în materii fecale (forma N-deindazolată a ensitrelvir, ensitrelvir triazol N-desmetil, ensitrelvir indazol N-desmetil, ensitrelvir 3-indazolinonă, ensitrelvir indazol 4-Cl și un alt metabolit necunoscut 2).

Eliminare

Cea mai mare parte a eliminării ensitrelvir se face pe cale biliară, cu o oarecare contribuție a eliminării pe cale renală. După ce [^{14}C]-ensitrelvir (suspensie) a fost administrat oral într-o singură doză de

375 mg la participanții sănătoși, aproximativ 65% și 26% din ensitrelvir a fost recuperat în materiile fecale și în urină. Ensitrelvir nemodificat a fost detectat în principal în plasmă, ceea ce a reprezentat aproximativ 90% din radioactivitatea totală din plasmă.

După administrarea orală de ensitrelvir o dată pe zi cu o doză de încărcare de 375 mg în Ziua 1 și o doză de întreținere de 125 mg în Zilele 2 până la 5, media geometrică a timpului terminal de înjumătățire prin eliminare în Ziua 5 a fost de 58 ore.

Liniaritate/Non-liniaritate

Ensitrelvir a prezentat o farmacocinetică aproape liniară în condiții de repaus alimentar, în intervalul de doze cuprins între 20 mg și 2 000 mg (suspensie), la voluntari adulți sănătoși.

Categorii speciale de pacienți

Într-o analiză farmacocinetică populațională, nu s-au observat diferențe clinic semnificative în ceea ce privește farmacocinetica ensitrelvir în funcție de vârstă (cu vârsta cuprinsă între 12 și 91 de ani), sex sau rasă/etnie.

Vârstnici

Expunerea la participanții vârstnici cu vârsta ≥ 65 de ani a fost comparabilă cu cea la participanții adulți sănătoși.

Greutate corporală

A existat o tendință spre o expunere mai mare pentru o greutate corporală mai mică, dar acest lucru nu a fost considerat relevant din punct de vedere clinic.

Copii și adolescenți

Nu s-au efectuat studii farmacocinetice cu ensitrelvir la sugari și copii cu vârsta sub 12 ani (vezi pct. 4.2).

Adolescenții cărora li s-a administrat ensitrelvir aveau greutatea cuprinsă între 32 kg și 112 kg. Analizele farmacocinetice au confirmat că expunerile la ensitrelvir la adolescenți au fost comparabile cu cele ale adulților.

Insuficiență renală

Au fost efectuate studii farmacocinetice cu ensitrelvir la pacienți cu insuficiență renală. Comparativ cu subiecții de control sănătoși, fără insuficiență renală, valorile $C_{\max}$ și ASC_{inf} ale ensitrelvir au crescut de 1,32 și 1,44 ori la pacienții cu insuficiență renală ușoară, de 1,33 și 1,49 ori la pacienții cu insuficiență renală moderată și, respectiv, de 1,11 și 1,60 ori la pacienții cu insuficiență renală severă.

Insuficiența renală nu are un efect semnificativ clinic asupra farmacocineticii ensitrelvir (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

Au fost efectuate studii farmacocinetice cu ensitrelvir la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată.

În comparație cu subiecții de control sănătoși, fără insuficiență hepatică, valorile $C_{\max}$ și ASC_{inf} ale ensitrelvir au crescut de 0,89 și de 1,03 ori la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, respectiv de 0,74 și 0,87 ori la pacienții cu insuficiență hepatică moderată. Prin urmare, insuficiența hepatică ușoară și moderată nu are un efect semnificativ clinic asupra farmacocineticii ensitrelvir (vezi pct. 4.2). Nu s-au efectuat studii farmacocinetice cu ensitrelvir la pacienți cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2 și 4.4).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate și genotoxicitatea.

Pe baza rezultatelor studiilor non-clinice privind toxicitatea generală, reacțiile adverse ale ensitrelvir includ scăderea consumului alimentar, scăderea parametrilor eritrocitari, modificări inflamatorii în mai multe organe, scăderea numărului de trombocite și vărsături. Rezultatele sunt observate la o expunere de 2 până la 3 ori mai mare decât doza de expunere clinică. În studiul de toxicitate orală cu durată de 2 și 4 săptămâni la maimuțe, s-a observat infiltrarea celulelor inflamatorii, în principal a celulelor mononucleare, în vena portală hepatică, vezica biliară, plămâni/bronhii, la o doză echivalentă cu de 8,0 ori sau mai mult decât doza de expunere clinică.

Nu s-au efectuat studii de carcinogenitate cu ensitrelvir.

Ensitrelvir nu a afectat fertilitatea masculilor și femelelor și dezvoltarea embrionară precoce la șobolani la doze până la o doză echivalentă cu de 8,2 până la 10 ori doza de expunere clinică.

Într-un studiu de dezvoltare embrion-fetală la șobolani, ensitrelvir nu a indus malformații sau letalitate embrion-fetală până la o doză echivalentă cu de 6,6 ori doza de expunere clinică. Cu toate acestea, consumul redus de alimente și greutatea corporală redusă la femele și o ușoară întârziere a creșterii fetale și frecvența ridicată a coastelor supernumerare scurte au fost observate la 1 000 mg/kg/zi, o doză echivalentă cu de 6,6 ori doza de expunere clinică.

Într-un studiu de dezvoltare embrion-fetală la iepuri, ensitrelvir a indus letalitate embrion-fetală sau malformație cu toxicitate maternă severă prin administrare continuă în doze echivalente cu de 5,0 și respectiv de 7,4 ori doza de expunere clinică în timpul organogenezei la iepure. Modificările observate la doze echivalente cu de 5,0 și, respectiv, de 7,4 ori doza de expunere clinică au fost malformații ale scheletului axial, modificările asociate cu malformații vertebrale, cum ar fi variații scheletice ale corpului vertebral toracic și coada scurtă și frecvențe crescute de coaste supernumerare complete și/sau ca variație scheletică vertebre lombare supernumerare. În plus, avortul asociat cu toxicitatea maternă a fost observat la 1 femelă la doze echivalente cu de 5,0 ori doza de expunere clinică.

Într-un studiu privind dezvoltarea prenatală și postnatală și funcția maternă la șobolani, s-a observat o scădere a ratei de supraviețuire în ziua 4 postnatală și întârzierea creșterii la pui la o doză echivalentă cu de 6,6 ori doza de expunere clinică.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol (E421)
Croscarmeloză sodică (E468)
Hidroxipropilceluloză (E463)
Dioxid de siliciu coloidal anhidru (E551)
Celuloză microcristalină (E460)
Stearat de magneziu (E470b)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PVC/PCTFE cu folie de aluminiu.

Cutie care conține un blister cu 7 comprimate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale la eliminare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Shionogi B.V.
Herengracht 464,
1017 CA,
Amsterdam,
Țările de Jos

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/26/2062/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Shionogi B.V.
Herengracht 464
Amsterdam
1017 CA
Țările de Jos

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Zokovea 125 mg comprimate
ensitrelvir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține acid ensitrelvir fumaric echivalent cu ensitrelvir 125 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat

7 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

A nu se mesteca, rupe sau sfărâma.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. DATA DE EXPIRARE

EXP

8. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**9. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

10. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Shionogi B.V.
Herengracht 464,
1017 CA,
Amsterdam,
Țările de Jos

11. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/26/2062/001

12. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

13. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Zokovea 125 mg comprimate

14. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

15. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zokovea 125 mg comprimate
ensitrelvir

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Shionogi și sigla companiei

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Zokovea 125 mg comprimate ensitrelvir

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Zokovea și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Zokovea
3. Cum să luați Zokovea
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Zokovea
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Zokovea și pentru ce se utilizează

Zokovea conține substanța activă ensitrelvir. Acesta este un medicament care ajută la combaterea infecțiilor virale în întregul corp. Acesta este un medicament antiviral utilizat la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste pentru a preveni COVID-19 după expunerea la SARS-CoV-2, virusul care cauzează boala.

COVID-19 este cauzat de un virus numit coronavirus. Zokovea oprește multiplicarea virusului în celule, ceea ce, la rândul său, oprește multiplicarea virusului în organism. Acest lucru vă poate ajuta organismul să depășească infecția virală și poate împiedica dezvoltarea unei forme severe a bolii.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Zokovea

Nu luați Zokovea dacă:

- sunteți alergic la ensitrelvir sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- sunteți gravidă.
- luați oricare dintre următoarele medicamente, deoarece administrarea acestora în asociere cu Zokovea poate provoca reacții adverse grave sau care pun în pericol viața sau poate afecta modul în care **acționează** Zokovea:
 - Chinidină, dronedaronă, ranolazină (pentru ritm cardiac neregulat)
 - Colchicină (pentru gută)
 - Pimozidă (pentru ticuri severe)
 - Lurasidonă, cariprazină (pentru schizofrenie)
 - Quetiapină (pentru tulburare bipolară)
 - Ticagrelor (pentru prevenirea apariției cheagurilor de sânge)
 - Eplerenonă, ivabradină, mavacamten (pentru probleme la nivelul inimii)

- Dihidroergotamină, ergotamină, metilergometrină (pentru dureri de cap)
- Voclosporină (pentru suprimarea sistemului imunitar)
- Simvastatină, lomitapidă și lovastatină (pentru valori mari ale colesterolului în sânge)
- Finerenonă (pentru boala renală cronică)
- Tadalafil (pentru hipertensiune arterială pulmonară)
- Triazolam, midazolam oral și daridorexant (pentru probleme de somn)
- Venetoclax, apalutamidă, enzalutamidă și mitotan (pentru cancer)
- Carbamazepină și fenitoină (pentru epilepsie)
- Rifampicină (pentru unele infecții grave, inclusiv tuberculoză)
- Lumacaftor și ivacaftor (pentru fibroză chistică)
- Sunătoare (*Hypericum perforatum*; un medicament din plante pentru depresie și anxietate)
- Terfenadină (antihistaminic)
- Naloxegol și cisapridă (pentru constipație)
- Avanafil și vardenafil (pentru disfuncție erectilă la bărbați)

Atenționări și precauții

Reacții alergice

Reacțiile alergice, inclusiv reacțiile alergice severe (cunoscute sub denumirea de „anafilaxie”), pot apărea la persoanele care iau Zokovea – chiar și după o singură doză.

Boală hepatică

Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți sau ați avut o boală hepatică.

Copii și adolescenți

Nu administrați Zokovea copiilor cu vârsta sub 12 ani, deoarece acest medicament nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

Zokovea împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv cele utilizate pentru:

Boli de sânge și inimă (cardiovasculare):

- bătăi neregulate ale inimii, cum ar fi disopiramidă
- tensiune arterială crescută, cum ar fi amlodipină, nifedipină, felodipină, verapamil
- probleme la nivelul inimii, cum ar fi guanfacină, riociguat, digoxină
- valori mari ale colesterolului din sânge, cum ar fi atorvastatină, rosuvastatină

Boli infecțioase:

- infecții, cum ar fi eritromicină, rifabutină (antibiotice)
- infecții fungice, cum ar fi itraconazol (antifungice)
- infecție cu HIV, cum ar fi maraviroc, efavirenz, etravirină

Afecțiuni de sănătate mintală:

- tulburări mintale sau de dispoziție, cum ar fi haloperidol, aripiprazol
- psihoză, cum ar fi bromocriptină (agoniști ai receptorilor dopaminergici)
- stres, cum ar fi zopiclonă, midazolam parenteral (sedative și hipnotice)

Boli inflamatorii:

- inflamație, cum ar fi budesonidă, ciclesonidă, dexametazonă, metilprednisolon (steroizi și corticosteroizi)
- artrită reumatoidă, artrită psoriazică, spondilită anchilozantă sau colită ulcerativă, cum ar fi tofacitinib, metotrexat

Alte boli:

- durere severă, cum ar fi fentanil, oxicodonă, metadonă, buprenorfină
- probleme pulmonare, cum ar fi salmeterol
- boală de rinichi, cum ar fi cinacalcet, tolvaptan
- probleme digestive, cum ar fi apreptant, loperamidă
- vezică urinară hiperactivă, cum ar fi tolterodină, oxibutinină
- disfuncție erectilă (cunoscută și ca impotență), cum ar fi sildenafil, tadalafil
- cancer, precum docetaxel, temsirolimus, gefitinib, dasatinib, erlotinib, lapatinib, bortezomib, imatinib, sunitinib, bosutinib, cabazitaxel, crizotinib, panobinostat, ponatinib, ruxolitinib, axitinib, nilotinib, irinotecan, vincristină, vinblastină, ibrutinib, neratinib
- boală autoimună sau transplant de organe, cum ar fi ciclosporină, tacrolimus, everolimus, sirolimus
- epilepsie (convulsii), cum ar fi fenobarbital, primidonă
- dureri de cap, cum ar fi eletriptan
- subțierea sângelui (anticoagulante), cum ar fi warfarină, apixaban, cilostazol, dabigatran, rivaroxaban
- hiperplazie benignă de prostată, cum ar fi alfuzosină, silodosină

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Multe medicamente interacționează cu ensitrelvir. **Păstrați o listă cu medicamentele dumneavoastră** pentru a o arăta medicului dumneavoastră și farmacistului.

Nu începeți să luați un medicament nou fără să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului, acesta vă poate spune dacă este sigur să luați Zokovea împreună cu alte medicamente.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu luați Zokovea dacă sunteți gravidă.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive (anticoncepționale) eficiente în timpul tratamentului cu ensitrelvir și timp de două săptămâni după ultima doză de ensitrelvir. Sarcina trebuie exclusă înainte de începerea tratamentului.

Nu trebuie să vă alăptați copilul în timp ce luați Zokovea și timp de 2 săptămâni după oprirea Zokovea, ca măsură de precauție. Aceasta deoarece nu există informații privind utilizarea Zokovea în timpul alăptării și nu se cunoaște dacă medicamentul trece în laptele matern.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu se preconizează ca Zokovea să aibă o influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Zokovea conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Zokovea

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Cât trebuie să luați

O cură de tratament durează 5 zile.

Doza recomandată este:

- ziua 1: luați 3 comprimate în același timp (doză totală de 375 mg)
- zilele 2, 3, 4 și 5: luați 1 comprimat pe zi (125 mg)

Cum să luați

Zokovea trebuie administrat cât mai curând posibil și în decurs de 72 de ore după contactul apropiat cu o persoană care are COVID-19.

Zokovea poate fi luat cu sau fără alimente:

- Înghițiți comprimatele întregi cu apă
- Nu mestecați, rupeți sau zdrobiți comprimatele.

Dacă luați mai mult Zokovea decât trebuie

Dacă luați prea mult Zokovea, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau farmacistului sau mergeți imediat la unitatea de primiri urgențe a celui mai apropiat spital.

Dacă uitați să luați Zokovea

Dacă uitați să luați o doză, luați-o imediat ce vă amintiți. Totuși, dacă se apropie ora următoarei doze, nu mai luați doza omisă și luați următoarea doză obișnuită la ora programată. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Zokovea

Chiar dacă vă simțiți mai bine, nu încetați să luați acest medicament fără să discutați cu medicul dumneavoastră. Cu toate acestea, trebuie să încetați să luați acest medicament dacă prezentați semne ale unei reacții alergice grave, așa cum se precizează la pct. 4 din prospect.

Dacă aveți orice întrebări cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave:

Încetați să luați Zokovea și adresați-vă unui medic sau prezentați-vă **imediat** la cea mai apropiată unitate de primiri urgențe dacă aveți oricare dintre următoarele simptome:

Semne ale unei reacții alergice grave (frecvență necunoscută)

- dificultăți la înghițire sau respirație
- umflarea limbii, a gurii și a feței
- senzație de constricție la nivelul gâtului
- o voce răgușită

- mâncărime
- erupție trecătoare pe piele.

Alte reacții adverse:

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- durere de cap
- diaree
- senzație de rău (greață)
- creșterea nivelurilor anumitor grăsimi (lipide) din sânge, numite trigliceride

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

- niveluri crescute ale unei substanțe produse de ficat (bilirubină) în sânge
- vărsături
- disconfort la nivelul stomacului (abdominal)
- indigestie (dispepsie)
- erupție trecătoare pe piele
- eczemă
- erupție pe piele însoțită de mâncărime (urticarie)
- mâncărimi ale pielii (prurit)

Rare (pot afecta până la 1 din 1 000 de persoane)

- alergie pe piele sub formă de erupție trecătoare pe piele, înroșire și umflături mici în relief (erupție medicamentoasă)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Zokovea

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie sau blister după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Zokovea

Substanța activă este ensitrelvir. Fiecare comprimat conține acid ensitrelvir fumaric, echivalent cu ensitrelvir 125 mg.

Ceilați excipienți sunt manitol (E421), croscarmeloză sodică (E468), hidroxipropilceluloză (E463), dioxid de siliciu coloidal anhidru (E551), celuloză microcristalină (E460) și stearat de magneziu (E470b).

Cum arată Zokovea și conținutul ambalajului

Comprimate de aproximativ 9 mm, rotunde, de culoare albă până la galben deschis, inscripționate cu sigla companiei pe o parte și cu „711” și „125” pe cealaltă parte.

Zokovea este ambalat într-o cutie care conține un blister din PVC/PCTFE, cu 7 comprimate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Shionogi B.V.
Herengracht 464,
1017 CA,
Amsterdam,
Țările de Jos

Fabricantul

Shionogi B.V.
Herengracht 464,
1017 CA,
Amsterdam,
Țările de Jos

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Acest prospect a fost revizuit în .

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>