

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Zokovea 125 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje kyselinu ensitrelvir fumarovú zodpovedajúcu 125 mg ensitrelviru.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Približne 9 mm okrúhle, biele až svetložlté tablety s vyrazeným logom spoločnosti na jednej strane a nápisom „711“ a „125“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Zokovea je indikovaná na postexpozičnú profylaxiu ochorenia COVID-19 u dospelých a dospelujúcich vo veku 12 rokov a starších.

Zokovea sa má používať v súlade s oficiálnymi odporúčaniami.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí a dospelujúci vo veku od 12 rokov

Odporúčaná dávka pre pacientov vo veku 12 rokov a starších je 375 mg ensitrelviru perorálne jedenkrát denne v 1. deň a 125 mg jedenkrát denne od 2. do 5. dňa celkovo počas 5 dní.

Odporúča sa začať podávanie čo najskôr a do 72 hodín po úzkom kontakte s osobou, ktorá má infekciu SARS-CoV-2 (pozri časť 5.1).

Vynechaná dávka

Ak pacient vynechá dávku, má ju užiť čo najskôr a pokračovať v normálnom dávkovacom režime. Ak je už takmer čas na užitie nasledujúcej dávky, pacient nemá užiť vynechanú dávku a namiesto toho má užiť ďalšiu dávku v pravidelne plánovanom čase. Pacient nemá užiť dvojnásobnú dávku, aby nahradil dávku, ktorú zabudol užiť.

Špeciálne populácie

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky. Zokovea sa neodporúča používať u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

Starší

U pacientov vo veku 65 rokov a starších nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Zokovey u detí mladších ako 12 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Tento liek sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2). Tablety sa majú prehltnúť celé a zapíť vodou a nesmú sa žuť, lámať ani drviť.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Tehotné ženy (pozri časti 4.4 a 4.6).

Lieky uvedené nižšie sú súčasťou príkladov a nepovažujú sa za úplný zoznam všetkých možných liekov, ktoré sú kontraindikované s ensitrelvirom.

Lieky, ktoré sú vysoko závislé od CYP3A z hľadiska klírensu a ktorých zvýšené koncentrácie v plazme sú spojené so závažnými a/alebo život ohrozujúcimi reakciami:

- Antianginózne lieky: ranolazín
- Antiarytmiká: dronedarón, chinidín
- Cytostatiká: venetoklax (na začiatku dávkovania a počas fázy zvyšovania dávky u pacientov s chronickou lymfocytárnou leukémiou/malým lymfocytárnym lymfómom)
- Antiuratiká (liečba dny): kolchicín (u pacientov s poruchou funkcie obličiek a/alebo pečene)
- Antihistaminiká: terfenadín
- Antipsychotiká: lurazidón, pimozid, kvetiapín
- Antitrombotiká: tikagrelor
- Lieky na kardiovaskulárny systém: eplerenón, ivabradín
- Inhibitor srdcového myozínu: mavakamten (u pacientov s fenotypom pomalého metabolizátora CYP2C19 alebo s neurčeným fenotypom CYP2C19)
- Ergotové deriváty: dihydroergotamín, ergotamín, metylergometrín
- Lieky ovplyvňujúce motilitu GIT: cisaprid
- Imunosupresíva: voklosporín
- Hypolipidemiká: simvastatín, lovastatín, lomitapid
- Antagonisty mineralokortikoidných receptorov: finerenón
- Psycholeptiká: kariprazín
- Antagonisty opioidov: naloxegol
- Inhibitory PDE5: avanafil, tadalafil pri použití na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie (*pulmonary arterial hypertension*, PAH), vardenafil
- Sedatíva/hypnotiká: daridorexant, perorálny midazolam, triazolam

Kvôli dlhému polčasu rozpadu ensitrelviru a časovo závislému mechanizmu môže účinok inhibície enzýmov na CYP3A pretrvávať 1 – 2 týždne po liečbe ensitrelvirom.

Lieky, ktoré sú silnými induktormi CYP3A, v prípadoch, kde výrazne znížené koncentrácie ensitrelviru v plazme môžu byť spojené s potenciálnou stratou virologickej odpovede a potenciálnou rezistenciou:

- Antibiotiká: rifampicín
- Cytostatiká: apalutamid, enzalutamid, mitotán
- Antikonvulzíva: karbamazepín, fenytoín
- Potenciátory regulátorov transmembránovej vodivosti pri cystickej fibróze: lumakaftor/ivakaftor
- Rastlinné lieky: Ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*)

Podávanie Zokovey sa nemá začať ihneď po vysadení silných induktorov CYP3A kvôli oneskorenému ústupu účinku nedávno vysadeného induktora CYP3A (pozri časť 4.5).

Na určenie primeraného načasovania na začatie liečby Zokoveou je potrebné zvážiť multidisciplinárny prístup (napr. zapojenie lekárov a špecialistov v klinickej farmakológii) s prihliadnutím na oneskorený ústup účinku nedávno vysadeného induktora CYP3A a na potrebu začať liečbu Zokoveou do 72 hodín po úzkom kontakte s jednotlivcom, ktorý má infekciu SARS-CoV-2 (pozri časť 4.2).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu. Pred začatím liečby sa musí vylúčiť tehotenstvo (pozri časti 4.3 a 4.6).

Ďalšie liekové interakcie

Keďže ensitrelvir môže interagovať s induktormi CYP3A alebo liekmi, ktoré sú substrátmi CYP3A, P-gp alebo BCRP, pri predpisovaní Zokovey je potrebné starostlivo vyhodnotiť súbežne podávané lieky (pozri časti 4.3 a 4.5).

Hypersenzitívne reakcie

Pri užívaní ensitrelviru bola hlásená anafylaxia a anafylaktický šok (pozri časť 4.8). Ak sa objavia prejavy a príznaky klinicky významnej anafylaxie, liečba sa má okamžite prerušiť a je potrebné začať podávať vhodné lieky a/alebo podpornú liečbu.

Závažná porucha funkcie pečene

U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene nie sú k dispozícii žiadne farmakokinetické a klinické údaje. Preto sa Zokovea neodporúča používať u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene.

Pomocné látky so známym účinkom

Sodík

Tablety ensitrelviru obsahujú menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinky iných liekov na ensitrelvir

Ensitrelvir je substrát CYP3A, P-gp a BCRP.

Indukcia CYP

Silný induktor CYP3A karbamazepín (100 mg dvakrát denne [1. až 3. deň], 200 mg dvakrát denne [4. až 6. deň], 300 mg dvakrát denne [7. až 18. deň]) znížil AUC ensitrelviru o 46 %.

Očakáva sa, že účinok stredne silného induktora bude menší, ale klinicky relevantný účinok nie je možné vylúčiť.

Súbežné podávanie ensitrelviru s liekmi, ktoré indukujú CYP3A, tak môže znížiť koncentrácie ensitrelviru v plazme a znížiť jeho terapeutický účinok.

Súbežné užívanie silných induktorov CYP3A s ensitrelvirom je kontraindikované (pozri časť 4.3) a súbežné užívanie stredne silných induktorov CYP3A s ensitrelvirom sa neodporúča, ale v prípade potreby má mať predpisujúci lekár na pamäti, že to môže viesť k zníženej expozícii ensitrelviru a potenciálnej strate virologickej odpovede.

Inhibícia CYP

Silný inhibitor CYP3A itakonazol (200 mg dvakrát denne v 1. deň a následne 200 mg jedenkrát denne) zvýšil AUC ensitrelviru 1,31-násobne. Nepovažuje sa to za klinicky relevantné a ensitrelvir sa môže používať s inhibítormi CYP3A. Keďže itakonazol je tiež inhibítorom P-gp a BCRP, ensitrelvir sa môže používať aj s inhibítormi týchto transportérov.

Účinky ensitrelviru na iné lieky

Ensitrelvir je silný inhibitor CYP3A4.

Substráty CYP3A4

Zokovea je silný inhibitor CYP3A, pretože ensitrelvir 375 mg/125 mg zvýšil $C_{\max}$ a AUC midazolamu 2,80-násobne/6,77-násobne a zvyšuje plazmatické koncentrácie liekov, ktoré sú primárne metabolizované CYP3A. Kontraindikované je súbežné podávanie ensitrelviru s liekmi, ktoré sú vysoko závislé od CYP3A z hľadiska klírensu a ktorých zvýšené koncentrácie v plazme sú spojené so závažnými a/alebo život ohrozujúcimi udalosťami (pozri časť 4.3). Súbežné podávanie iných substrátov CYP3A, ktoré môže viesť k potenciálne významným interakciám (pozri tabuľku 1), sa má zvážiť iba vtedy, ak prínos preváži riziko.

Substráty P-glykoproteínu

Ensitrelvir (500 mg jednorazová dávka) zvýšil $C_{\max}$ substrátu P-gp digoxínu 2,17-násobne a $AUC_{0-\infty}$ substrátu P-gp digoxínu 1,31-násobne, preto je ensitrelvir inhibítorom P-gp. Pri súbežnej liečbe citlivými substrátmi P-gp s úzkym terapeutickým indexom (napr. digoxín, dabigatran) je potrebná opatrnosť. Je potrebné vykonať dôkladné monitorovanie bezpečnosti a účinnosti lieku a na ich základe sa môže upraviť dávka.

Substráty BCRP

Ensitrelvir (500 mg jednorazová dávka) zvýšil $C_{\max}$ substrátu BCRP rosuvastatínu 1,97-násobne a $AUC_{0-\infty}$ substrátu BCRP rosuvastatínu 1,65-násobne, preto je ensitrelvir inhibítorom BCRP. Pri súbežnej liečbe citlivými substrátmi BCRP s úzkym terapeutickým indexom je potrebná opatrnosť.

Substráty OAT3

Na základe štúdií *in vitro* existuje možnosť, že ensitrelvir inhibuje OAT3 v klinicky relevantných koncentráciách. Neuskutočnila sa žiadna štúdia *in vivo*. Pri súbežnom podávaní substrátov OAT3 s úzkym terapeutickým indexom (napr. metotrexát) je potrebná opatrnosť.

Perorálna antikoncepcia

Skúmali sa účinky klinickej dávky ensitrelviru na farmakokinetiku kombinovaných perorálnych kontraceptív (etinylestradiol a drospirenón). Ensitrelvir neovplyvnil farmakokinetiku etinylestradiolu a zvýšil AUC drospirenónu 1,81-násobne. Nepovažuje sa to za klinicky relevantné.

Kortikosteroidy

Skúmal sa účinok ensitrelviru (750 mg v 1. deň a 250 mg v 2. až 5. deň) na farmakokinetiku dexametazónu a prednizolónu (oba sú substráty CYP3A4). Expozícia dexametazónu sa pri súbežnom podávaní ensitrelviru zvýšila a tento účinok sa po poslednej dávke ensitrelviru v priebehu času znížil. Hodnota $C_{\max}$ dexametazónu sa v 5. deň zvýšila 1,47-násobne a $AUC_{0-\infty}$ 3,47-násobne, tieto hodnoty

sa v 9. deň zvýšili 1,24-násobne (C_{max}) a 2,38-násobne (AUC_{0-inf}) a hodnoty v 14. deň (v 10. deň po poslednej dávke ensitrelviru) sa zvýšili 1,17-násobne (C_{max}) a 1,58-násobne (AUC_{0-inf}), v porovnaní s hodnotami po podaní jednorazovej dávky samotného dexametazónu. V prípade súbežnej liečby dexametazónom sa odporúča opatrnosť. Podávanie ensitrelviru nemalo žiadny klinicky významný vplyv na farmakokinetiku prednizolónu.

Substráty CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 alebo CYP2C19

In vitro štúdie s ensitrelvirom preukázali inhibičné účinky na CYP2C8 a indukčné účinky na CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C19. Neuskutočnili sa žiadne štúdie *in vivo*. Ensitrelvir môže znížiť expozíciu substrátov CYP2B6 (napr. bupropión), CYP2C9 (napr. S-warfarín) a CYP2C19 (napr. omeprazol). Okrem toho môže ensitrelvir zvýšiť alebo znížiť expozíciu substrátov CYP2C8 (napr. repaglinid).

Lieky uvedené v tabuľke 1 slúžia ako referencia a nepovažujú sa za úplný zoznam všetkých možných liekov, ktoré sú kontraindikované alebo ktoré môžu interagovať s ensitrelvirom.

Tabuľka 1. Liekové a iné interakcie

Trieda lieku	Liek v triede (zmena AUC, zmena C_{max})	Klinické komentáre
Antagonista alfa ₁ -adrenoreceptora	↑ Alfuzosín	Súbežné užívanie s ensitrelvirom sa neodporúča, pretože hladiny alfuzosínu v krvi sa môžu zvýšiť.
Antagonista alfa-adrenergických receptorov	↑ Silodosín	Súbežné podávanie s ensitrelvirom sa neodporúča, pretože sa môžu zvýšiť hladiny silodosínu v krvi.
Analgetiká (narkotické)	↑ Buprenorfín ↑ Fentanyl ↑ Metadón ↑ Oxykodón	Ensitrelvir inhibuje CYP3A, v dôsledku čoho sa očakáva zvýšenie koncentrácií týchto narkotických analgetík v plazme. Ak je potrebné súbežné užívanie s ensitrelvirom, zvážte zníženie dávky týchto narkotických analgetík a pozorne sledujte terapeutické a nežiaduce účinky (vrátane útlmu dýchania). Ďalšie informácie nájdete v jednotlivých súhrnoch charakteristických vlastností lieku.
Antianginózne lieky	↑ Ranolazín	Súbežné podávanie pravdepodobne vedie k zvýšeným koncentráciám ranolazínu v plazme, a preto je kontraindikované (pozrite si časť 4.3).
Antiarytmiká	↑ Dronedarón ↑ Chinidín	Súbežné podávanie pravdepodobne vedie k zvýšeným koncentráciám dronedarónu a chinidínu v plazme, a preto je kontraindikované (pozrite si časť 4.3).

Tabuľka 1. Liekové a iné interakcie

Trieda lieku	Liek v triede (zmena AUC, zmena C_{max})	Klinické komentáre
	↑ Dizopyramid	Ensirelvir môže zvýšiť koncentrácie dizopyramidu v plazme, čo môže viesť k zvýšenému riziku nežiaducich účinkov, ako sú srdcové arytmie. Je potrebná opatrnosť a pri dizopyramide sa odporúča monitorovanie terapeutickú koncentrácie, ak je k dispozícii.
Antibiotiká	↑ Erytromycín	Ensirelvir inhibuje CYP3A, v dôsledku čoho sa očakáva zvýšenie koncentrácií erytromycínu v plazme. Pri súbežnom podávaní erytromycínu s ensirelvírom sa odporúča pozorné sledovanie terapeutických a nežiaducich účinkov.
Cytostatiká	↑ Apalutamid	Súbežné podávanie je kontraindikované z dôvodu potenciálnej straty virologickej odpovede ensirelviru, keďže apalutamid je stredne silný až silný induktor CYP3A4 (pozri časť 4.3). Ensirelvir môže okrem toho zvýšiť koncentráciu apalutamidu v plazme, čo môže potenciálne spôsobiť závažné nežiaduce udalosti vrátane záchvatov.
	↑ Neratinib	Ensirelvir môže zvýšiť koncentrácie neratinibu v plazme. Súbežné podávanie neratinibu s ensirelvírom sa neodporúča. Ďalšie informácie nájdete v súhrne charakteristických vlastností lieku pre neratinib.
	Enzalutamid	Enzalutamid je silný induktor CYP3A4 a súbežné podávanie je kontraindikované z dôvodu potenciálnej straty virologickej odpovede (pozri časť 4.3).

Tabuľka 1. Liekové a iné interakcie

Trieda lieku	Liek v triede (zmena AUC, zmena C_{max})	Klinické komentáre
Cytostatiká	↑ Axitinib ↑ Bortezomib ↑ Bosutinib ↑ Kabazitaxel ↑ Krizotinib ↑ Dazatinib ↑ Docetaxel ↑ Erlotinib ↑ Gefitinib ↑ Imatinib ↑ Irinotekán ↑ Lapatinib ↑ Nilotinib ↑ Panobinostat ↑ Ponatinib ↑ Ruxolitinib ↑ Sunitinib ↑ Temsirolimus	Ensitrelvir môže zvýšiť koncentrácie v plazme, čo vedie k potenciálnemu zvýšenému výskytu nežiaducich účinkov. Ďalšie informácie nájdete v jednotlivých súhrnoch charakteristických vlastností lieku.
	Mitotán	Súbežné podávanie je kontraindikované z dôvodu potenciálnej straty virologickej odpovede (pozri časť 4.3).
	↑ Ibrutinib	Koncentrácie ibrutinibu v plazme sa môžu zvýšiť v dôsledku inhibície CYP3A ensitrelvirom, čo vedie k zvýšenému riziku toxicity vrátane rizika syndrómu lýzy nádoru. Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu ibrutinibu a ensitrelviru. Ak sa predpokladá, že prínos prevažuje nad rizikom, a musí sa použiť ensitrelvir, znížte dávku ibrutinibu na 140 mg a pacienta pozorne sledujte z hľadiska toxicity.
	↑ Venetoklax	Koncentrácie v plazme sa môžu zvýšiť v dôsledku inhibície CYP3A ensitrelvirom, čo vedie k zvýšenému riziku syndrómu lýzy nádoru na začiatku dávkovania a počas fázy zvyšovania dávky, a preto je kontraindikovaný (pozri časť 4.3). U pacientov, ktorí ukončili fázu zvyšovania dávky a užívajú stabilnú dennú dávku venetoklaxu, znížte dávku venetoklaxu na 100 mg alebo menej (alebo aspoň o 75 %, ak je už modifikovaná z iných dôvodov), keď sa používa so silnými inhibítormi CYP3A.

Tabuľka 1. Liekové a iné interakcie

Trieda lieku	Liek v triede (zmena AUC, zmena C_{max})	Klinické komentáre
	↑ Ivosidenib	Ensitrelovir môže zvýšiť koncentrácie ivosidenibu v plazme, čo môže zvýšiť riziko toxicity vrátane rizika závažných nežiaducich účinkov, akým je predĺženie intervalu QT. Ivosidenib je tiež induktor CYP3A, čo môže viesť k zníženej expozícii ensitreloviru a potenciálnej strate virologickej odpovede. Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu (ďalšie informácie nájdete v súhrne charakteristických vlastností lieku pre ivosidenib).
	↑ Vinkristín ↑ Vinblastín	Koncentrácie v plazme sa pri súbežnom podávaní s ensitrelovírom môžu zvýšiť, čo vedie k potenciálnemu zvýšenému výskytu nežiaducich udalostí.
Antikoagulancia	↑ Apixabán	Kombinácia inhibítorov P-gp a silných inhibítorov CYP3A4 zvyšuje hladiny apixabánu v krvi a zvyšuje riziko krvácania. Odporúčania týkajúce sa dávkovania pri súbežnom podávaní apixabánu s ensitrelovírom závisia od dávky apixabánu. Pri dávkach apixabánu 5 mg alebo 10 mg dvakrát denne znížte dávku apixabánu o 50 %. U pacientov, ktorí už užívajú 2,5 mg apixabánu dvakrát denne, sa vyhnite súbežnému podávaniu s ensitrelovírom.
	↑ Cilostazol	Koncentrácie cilostazolu v plazme sa môžu zvýšiť v dôsledku inhibície CYP3A ensitrelovírom. Odporúča sa úprava dávky cilostazolu. Ďalšie informácie nájdete v súhrne charakteristických vlastností lieku pre cilostazol.
	↑ Warfarín	Pri súbežnom podávaní warfarínu s ensitrelovírom sa odporúča sledovať antikoagulačné parametre.
	↑ Dabigatran	Očakáva sa, že súbežné podávanie ensitreloviru zvýši koncentrácie dabigatranu (z dôvodu inhibície P-gp), čo vedie k zvýšenému riziku krvácania. Znížte dávku dabigatranu alebo sa vyhnite súbežnému užívaniu.

Tabuľka 1. Liekové a iné interakcie

Trieda lieku	Liek v triede (zmena AUC, zmena C_{max})	Klinické komentáre
	↑ Rivaroxabán	Inhibícia CYP3A a P-gp vedie k zvýšeným plazmatickým hladinám a farmakodynamickým účinkom rivaroxabánu, čo môže viesť k zvýšenému riziku krvácania. Preto sa u pacientov užívajúcich rivaroxabán neodporúča užívanie ensitrelviru.
Antikonvulzíva	Karbamazepín	Karbamazepín znižuje AUC ensitrelviru až o 46 % a C _{max} až o 38 %. Karbamazepín je silný induktor CYP3A4 a súbežné podávanie je kontraindikované z dôvodu potenciálnej straty virologickej odpovede (pozri časť 4.3).
	Fenytoín	Fenytoín je silný induktor CYP3A4 a súbežné podávanie je kontraindikované z dôvodu potenciálnej straty virologickej odpovede (pozri časť 4.3).
	Fenobarbital Primidón	Fenobarbital a primidón sú stredne silné induktory CYP3A4, čo môže viesť k zníženej expozícii ensitrelviru a potenciálnej strate virologickej odpovede.
Antimykotiká	↑ Itrakonazol	Itrakonazol je silný inhibítor CYP3A4 a zvyšuje AUC ensitrelviru o 31 % a C _{max} o 24 %, čo sa nepovažuje za klinicky relevantné. Ensitrelvir inhibuje CYP3A, v dôsledku čoho sa očakáva zvýšenie koncentrácií itrakonazolu v plazme. Pri súbežnom podávaní itrakonazolu s ensitrelvirom sa odporúča pozorné sledovanie terapeutických a nežiaducich účinkov.
Antiuratiká (liečba dny)	↑ Kolchicín	Očakáva sa, že koncentrácie kolchicínu sa zvýšia pri súbežnom podávaní s ensitrelvirom v dôsledku inhibície CYP3A4. Súbežné podávanie je kontraindikované u pacientov s poruchou funkcie obličiek a/alebo pečene z dôvodu potenciálnych závažných a/alebo život ohrozujúcich reakcií (pozri časť 4.3). U pacientov s normálnou funkciou obličiek si pozrite súhrn charakteristických vlastností lieku pre kolchicín.

Tabuľka 1. Liekové a iné interakcie

Trieda lieku	Liek v triede (zmena AUC, zmena C_{max})	Klinické komentáre
Antihistaminikum	↑ Terfenadín	Zvýšené koncentrácie terfenadínu v plazme zvyšujú riziko závažných arytmií spôsobených týmto liečivom. Preto je súbežné použitie s ensitrelvirom kontraindikované (pozri časť 4.3).
Antituberkulotiká	Rifampicín	Rifampicín je silný induktor CYP3A4 a súbežné podávanie je kontraindikované z dôvodu potenciálnej straty virologickej odpovede (pozri časť 4.3).
	↑ Rifabutín	Očakáva sa zvýšenie expozície rifabutínu v dôsledku inhibície CYP3A ensitrelvirom.
Antipsychotiká	↑ Lurazidón ↑ Pimozid ↑ Kvetiapín	Súbežné podávanie môže pravdepodobne zapríčiniť zvýšené koncentrácie lurazidónu, pimozidu a kvetiapínu v plazme, a preto je kontraindikované (pozri časť 4.3).
	↑ Aripiprazol	Odporúča sa úprava dávky aripiprazolu, pretože sa očakáva, že ensitrelvir zvyšuje koncentrácie aripiprazolu v plazme z dôvodu inhibície CYP3A. Ďalšie informácie nájdete v súhrne charakteristických vlastností lieku pre aripiprazol.
	↑ Haloperidol	Ensitrelvir inhibuje CYP3A, v dôsledku čoho sa očakáva zvýšenie koncentrácií haloperidolu v plazme.
Antitrombotiká	↑ Tikagrelor	Súbežné podávanie je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Agonisty beta-adrenoreceptorov (dlhodobo pôsobiace)	↑ Salmeterol	Ensitrelvir inhibuje CYP3A a v dôsledku toho sa očakáva výrazné zvýšenie koncentrácií salmeterolu v plazme, čo vedie k zvýšenému riziku kardiovaskulárnych nežiaducich účinkov spojených so salmeterolom vrátane predĺženia intervalu QT, palpitácií a sínusovej tachykardie. Preto sa vyhnite súbežnému užívaniu s ensitrelvirom.

Tabuľka 1. Liekové a iné interakcie

Trieda lieku	Liek v triede (zmena AUC, zmena C_{max})	Klinické komentáre
Blokátory kalciových kanálov	↑ Amlodipín ↑ Felodipín ↑ Nifedipín ↑ Verapamil	Ensitreivir inhibuje CYP3A, v dôsledku čoho sa očakáva zvýšenie koncentrácií antagonistov kalciových kanálov v plazme. V prípade súbežného podávania sa u pacientov majú starostlivo monitorovať terapeutické a nežiaduce účinky. Ďalšie informácie nájdete v súhrne charakteristických vlastností lieku jednotlivých antagonistov kalciových kanálov.
Srdcové glykozidy	↑ Digoxín (31 %, 117 %)	Táto interakcia je spôsobená modifikáciou efluxu digoxínu sprostredkovaného P-gp ensitreivirom. Ak je to možné, sledujte hladiny digoxínu a bezpečnosť a účinnosť digoxínu.
Lieky na kardiovaskulárny systém	↑ Eplerenón ↑ Ivabradín	Súbežné podávanie je kontraindikované (pozri časť 4.3).
	↑ Guanfacín	Ensitreivir inhibuje CYP3A, v dôsledku čoho sa očakáva zvýšenie koncentrácií guanfacínu v plazme. Odporúča sa úprava dávky, pozrite si súhrn charakteristických vlastností lieku pre guanfacín.
	↑ Mavakamten	Súbežné podávanie u pacientov s fenotypom pomalého metabolizátora CYP2C19 alebo neurčeným fenotypom CYP2C19 je kontraindikované (pozri časť 4.3).
	↑ Riociguát	Koncentrácie v plazme sa môžu zvýšiť v dôsledku inhibície CYP3A a P-gp ensitreivirom. Súbežné podávanie riociguátu s ensitreivirom sa neodporúča.
Kortikosteroidy	↑ Budezonid ↑ Ciklezonid ↑ Dexametazón (247 %, 47 %) ↑ Metylprednizolón	Ensitreivir inhibuje CYP3A a zvyšuje koncentrácie dexametazónu v plazme. Taktiež sa očakáva zvýšenie koncentrácií budezonidu, ciklezonidu, a metylprednizolónu v plazme. V prípade súbežného použitia sa odporúča opatrnosť, pozrite si jednotlivé súhrny charakteristických vlastností lieku.
Potenciátory regulátorov transmembránovej vodivosti pri cystickej fibróze	Lumakaftor/ivakaftor	Lumakaftor/ivakaftor je silný induktor CYP3A4 a súbežné podávanie je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Tabuľka 1. Liekové a iné interakcie

Trieda lieku	Liek v triede (zmena AUC, zmena C_{max})	Klinické komentáre
Antireumatikum modifikujúce ochorenie	↑ Metotrexát	Ensitrelovir môže inhibovať OAT3, v dôsledku čoho sa očakáva zvýšenie koncentrácií metotrexátu v plazme. V prípade súbežnej liečby je potrebná opatrnosť.
Agonisty dopamínu	↑ Bromokriptín	Ensitrelovir inhibuje CYP3A, v dôsledku čoho sa očakáva zvýšenie plazmatických koncentrácií bromokriptínu.
Ergotové deriváty	↑ Dihydroergotamín ↑ Ergotamín ↑ Metylergometrín	Súbežné podávanie je kontraindikované z dôvodu potenciálnej akútnej ergotovej toxicity charakterizovanej vazospazmom a ischémiou končatín a iných tkanív vrátane centrálného nervového systému (pozri časť 4.3).
Lieky na gastrointestinálny trakt	↑ Aprepitant ↑ Loperamid	Ensitrelovir inhibuje CYP3A, v dôsledku čoho sa očakáva zvýšenie koncentrácií aprepitantu a loperamidu v plazme.
Lieky ovplyvňujúce motilitu GIT	↑ Cisaprid	Ensitrelovir môže zvýšiť koncentrácie cisapridu v plazme, čím sa zvyšuje riziko závažných arytmií spôsobených týmto liečivom, a preto je súbežné užívanie s ensitrelvirom kontraindikované (pozri časť 4.3).
Rastlinné lieky (na depresiu)	Ľubovník bodkovaný	Rastlinné lieky obsahujúce ľubovník bodkovaný (<i>Hypericum perforatum</i>) predstavujú riziko znížených koncentrácií v plazme a znížených klinických účinkov ensitrelviru, a preto je súbežné užívanie s ensitrelvirom kontraindikované (pozri časť 4.3).
Antagonista HIV CCR5	↑ Maravirok	Očakáva sa, že ensitrelovir zvyšuje hladiny maraviroku v plazme v dôsledku inhibície CYP3A. Ďalšie informácie nájdete v súhrne charakteristických vlastností lieku pre maravirok.
Nukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy pri liečbe HIV	Efavirenz Etravirín	Efavirenz a etravirín sú stredne silné induktory CYP3A4, čo môže viesť k zníženej expozícii ensitrelviru a potenciálnej strate virologickej odpovede.
Inhibítory HMG-CoA reductázy (statíny)	↑ Lovastatín ↑ Simvastatín	Súbežné podávanie je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Tabuľka 1. Liekové a iné interakcie

Trieda lieku	Liek v triede (zmena AUC, zmena C_{max})	Klinické komentáre
	↑ Atorvastatín	Ensirelvir inhibuje CYP3A a v dôsledku toho sa očakáva zvýšenie koncentrácií atorvastatínu v plazme (pozrite si súhrn charakteristických vlastností lieku pre atorvastatín).
	↑ Rosuvastatín (65 %, 97 %)	Ensirelvir inhibuje BCRP a v dôsledku toho zvyšuje koncentrácie rosuvastatínu v plazme (pozrite si súhrn charakteristických vlastností lieku pre rosuvastatín).
Liečba hyperparatyreózy	↑ Cinakalcet	Ensirelvir inhibuje CYP3A, v dôsledku čoho sa očakáva zvýšenie koncentrácií cinakalcetu v plazme. Môže byť potrebná úprava dávky.
Imunosupresíva	↑ Voklosporín	Súbežné podávanie je kontraindikované z dôvodu potenciálnej akútnej a/alebo chronickej nefrotoxicity (pozri časť 4.3).
	Inhibítory kalcineurínu: ↑ Cyklosporín ↑ Takrolimus	Ensirelvir inhibuje CYP3A, v dôsledku čoho sa očakáva zvýšenie koncentrácií cyklosporínu a takrolimu v plazme. Toto súbežné podávanie sa má zvažovať len pri dôkladnom a pravidelnom monitorovaní koncentrácií imunosupresív v krvi, aby sa znížila dávka imunosupresív v súlade s najnovšími usmerneniami a aby sa zabránilo nadmernej expozícii a následnému zvýšeniu závažných nežiaducich reakcií imunosupresív. Je dôležité, aby sa vykonávalo dôkladné a pravidelné monitorovanie, a to nielen počas súbežného podávania s ensirelvirom, ale aj po liečbe ensirelvirom.

Tabuľka 1. Liekové a iné interakcie

Trieda lieku	Liek v triede (zmena AUC, zmena C_{max})	Klinické komentáre
	↑ Everolimus ↑ Sirolimus	Ensitrelovir inhibuje CYP3A, v dôsledku čoho sa očakáva zvýšenie koncentrácií everolimu a sirolimu v plazme. Toto súbežné podávanie sa má zvažovať len pri dôkladnom a pravidelnom monitorovaní koncentrácií imunosupresív v krvi, aby sa znížila dávka imunosupresív v súlade s najnovšími usmerneniami a aby sa zabránilo nadmernej expozícii a následnému zvýšeniu závažných nežiaducich reakcií imunosupresív. Je dôležité, aby sa vykonávalo dôkladné a pravidelné monitorovanie, a to nielen počas súbežného podávania s ensitrelovírom, ale aj po liečbe ensitrelovírom.
Inhibítory Janusovej kinázy (<i>Janus kinase inhibitors, JAK</i>)	↑ Tofacitinib	Ensitrelovir inhibuje CYP3A, v dôsledku čoho sa očakáva zvýšenie koncentrácií tofacitinibu v plazme. Odporúča sa úprava dávky tofacitinibu. Ďalšie informácie nájdete v súhrne charakteristických vlastností lieku pre tofacitinib.
Inhibítory mikrozomálneho triglyceridového transferového proteínu (MTTP)	↑ Lomitapid	Ensitrelovir inhibuje CYP3A, v dôsledku čoho sa očakáva zvýšenie koncentrácií lomitapidu v plazme. Súbežné podávanie je kontraindikované z dôvodu potenciálnej hepatotoxicity (pozri časť 4.3).
Antimigreniká	↑ Eletriptán	Ensitrelovir inhibuje CYP3A, v dôsledku čoho sa očakáva zvýšenie koncentrácií eletriptánu v plazme. Ensitrelovir sa nemá používať s eletriptánom.
Antagonisty mineralokortikoidných receptorov	↑ Finerenón	Súbežné podávanie je kontraindikované z dôvodu potenciálnych závažných nežiaducich reakcií vrátane hyperkaliémie, hypotenzie a hyponatriémie (pozri časť 4.3).
Psycholeptiká	↑ Kariprazín	Súbežné podávanie je kontraindikované z dôvodu zvýšenej plazmatickej expozície kariprazínu a jeho aktívnych metabolitov (pozri časť 4.3).

Tabuľka 1. Liekové a iné interakcie

Trieda lieku	Liek v triede (zmena AUC, zmena C_{max})	Klinické komentáre
Antagonisty opioidov	↑ Naloxegol	Súbežné podávanie je kontraindikované z dôvodu možných abstinenčných príznakov opioidov (pozrite si časť 4.3).
Inhibítory PDE5 na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie	↑ Tadalafil	Ensirelvir inhibuje CYP3A, v dôsledku čoho sa očakáva zvýšenie koncentrácií tadalafilu v plazme. Súbežné podávanie je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Inhibítory PDE5 pre erektilnú dysfunkciu	↑ Avanafil ↑ Sildenafil ↑ Tadalafil ↑ Vardenafil	Ensirelvir inhibuje CYP3A, v dôsledku čoho sa očakáva zvýšenie koncentrácií avanafilu, sildenafilu, tadalafilu a vardenafilu v plazme. Súbežné podávanie s avanafilom a vardenafilom je kontraindikované (pozrite si časť 4.3).
Sedatíva	↑ Triazolam	Súbežné podávanie je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Sedatíva/hypnotiká	↑ Daridorexant	Súbežné podávanie je kontraindikované (pozri časť 4.3).
	↑ Zopiklón	Ensirelvir inhibuje CYP3A, v dôsledku čoho sa očakáva zvýšenie koncentrácií zopiklónu v plazme. Môže byť potrebná úprava dávky.
	↑ Perorálny midazolam (577 %, 180 %)	Ensirelvir inhibuje CYP3A, v dôsledku čoho zvyšuje koncentrácie midazolamu v plazme. Súbežné podávanie s perorálnym midazolamom je kontraindikované (pozrite si časť 4.3). V prípade súbežného podávania s parenterálnym midazolamom je potrebná opatrnosť.
Selektívne antagonisty V2 receptorov vazopresínu	↑ Tolvaptan	Ensirelvir inhibuje CYP3A, v dôsledku čoho sa očakáva zvýšenie koncentrácií tolvaptanu v plazme. U pacientov sa odporúča zníženie dávky tolvaptanu. Ďalšie informácie nájdete v súhrne charakteristických vlastností lieku pre tolvaptan.
Urologiká	↑ Oxybutynín	Ensirelvir inhibuje CYP3A, v dôsledku čoho sa očakáva zvýšenie koncentrácií oxybutynínu v plazme.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby ensitrelvirom a 2 týždne po poslednej dávke ensitrelviru používať účinnú antikoncepciu (pozri časti 5.2 a 5.3). Pred začatím liečby sa musí vylúčiť tehotenstvo.

Gravidita

Je iba obmedzené množstvo údajov o použití ensitrelviru u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Ensitrelvir je kontraindikovaný počas gravidity (pozri časť 4.3).

Dojčenie

Nie je známe, či sa ensitrelvir vylučuje do ľudského mlieka. Predklinická štúdia na potkanoch preukázala, že ensitrelvir sa vylučuje do mlieka (pozri časť 5.3). Riziko u dojčiat nemôže byť vylúčené. Preto sa dojčenie neodporúča počas liečby a 2 týždne po poslednej dávke ensitrelviru (pozri časť 5.2).

Fertilita

Účinok ensitrelviru na fertilitu u ľudí sa neskúmal. Na základe údajov zo štúdie na zvieratách neexistujú dôkazy, že by ensitrelvir pôsobil na fertilitu u samcov alebo samíc (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Zokovea nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšími nežiaducimi reakciami sú hypertriglyceridémia (5,4 %), bolesť hlavy (2,7 %), hnačka (1,9 %) a nevoľnosť (1,1 %).

Najzávažnejšie nežiaduce reakcie sú anafylaxia a anafylaktický šok (frekvencia neznáma).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Bezpečnostný profil lieku je založený na nežiaducich reakciách hlásených v klinických skúšaníach a na základe spontánnych hlásení.

Nežiaduce reakcie v tabuľke 2 nižšie sú uvedené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. Frekvencie sú definované nasledovne: Veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); neznáme (frekvenciu nemožno odhadnúť z dostupných údajov).

Tabuľka 2. Nežiaduce reakcie

	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Frekvencia neznáma*
Poruchy imunitného systému					Anafylaxia, Anafylaktický šok
Poruchy metabolizmu a výživy		Hypertriglyceridémia	Dyslipidémia		

	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Frekvencia neznáma*
Poruchy pečene a žlčových ciest			Hyperbilirubinémia		
Poruchy nervového systému		Bolesť hlavy			
Poruchy gastrointestinálneho traktu		Hnačka, Nevoľnosť	Vracanie, Neprijemné pocity v bruchu, Dyspepsia		
Poruchy kože a podkožného tkaniva			Vyrážka, Ekzém, Urtikária, Pruritus	Vyrážka zapríčinená liekom	

*Údaje po uvedení na trh

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Pre liek Zokovea neexistuje žiadne špecifické antidotum. V prípade predávkovania sa majú začať všeobecné podporné opatrenia na základe prejavov a príznakov pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotiká na systémové použitie, inhibítory proteáz, ATC kód: J05AE16.

Mechanizmus účinku

Ensitrelvir selektívne inhibuje proteázu podobnú 3C (3CL) vírusu SARS-CoV-2, čo je esenciálny enzým na spracovanie polyproteínu kódovaného génom SARS-CoV-2, čím inhibuje replikáciu vírusu SARS-CoV-2. 50 % inhibičná koncentrácia (IC₅₀) ensitrelviru pri aktivite proteázy 3CL vírusu SARS-CoV-2 bola 0,0132 µmol/l.

Antivírusová aktivita

Antivírusová aktivita ensitrelviru proti klinickým izolátom SARS-CoV-2 vrátane vírusových kmeňov s mutáciami v spike proteíne, ako sú kmene 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) a Omicron (B.1.1.529), bola stanovená pomocou buniek VeroE6/TMPRSS2. 50 % účinná koncentrácia (EC₅₀) ensitrelviru pri SARS-CoV-2 sa pohybovala od 0,20 do 0,99 µmol/l.

Aminokyselinové substitúcie D48G, M49L, P52S, S144A a M49L/S144A oblasti SARS-CoV-2 nsp5 boli identifikované po pasážovaní vírusu v prítomnosti ensitrelviru *in vitro*. Hodnoty násobnej zmeny ensitrelviru proti rekombinantnému SARS-CoV-2 nesúcemu D48G, M49L, P52S, S144A a M49L/S144A boli 4,3; 17; 3,7; 9,2 a 100 v uvedenom poradí.

V štúdií 2206T1331 malo celkovo 51 účastníkov k dispozícii údaje o sekvencii nsp5 po podaní dávky z 243 účastníkov s pozitívnym výsledkom testu PCR po podaní dávky (centrálne laboratórium) v skupine s ensitrelvirom v populácii mITT, 1 030 účastníkov. Z 51 účastníkov boli TEAAS

ensitrelviru v nsp5 zistené u 19 účastníkov: M49L u 10 účastníkov, T25A u 4 účastníkov, M49I u 3 účastníkov a P52S u 3 účastníkov (vrátane 1 účastníka s M49L a T25A).

Hodnoty násobnej zmeny ensitrelviru proti rekombinantnému SARS-CoV-2 nesúcemu T25A, M49I, M49L a P52S boli 14,4; 5,3; 17 a 3,7 v uvedenom poradí.

Definícia TEAAS pre ensitrelvir: Potvrdená substitúcia aminokyselín u ≥ 3 účastníkov, u ktorých sa vyskytli substitúcie aminokyselín vyskytujúce sa počas liečby s frekvenciou mutácií $\geq 15\%$ a s $\geq 2,5$ -násobkom (v porovnaní s placebom) v podiele účastníkov so substitúciou aminokyselín vyskytujúcou sa počas liečby s frekvenciou mutácií $\geq 15\%$ v ktorejkoľvek zo skupín s ensitrelvirom v populácii ITT.

Farmakodynamické účinky

Nebolo pozorované žiadne predĺženie intervalu QTc v rozsahu koncentrácie ensitrelviru v plazme pomocou analýzy koncentrácie QTc na základe údajov po jednotlivých dávkach 20 až 2 000 mg ensitrelviru.

Klinická účinnosť

Štúdia 2206T1331

Toto bola multicentrická, dvojito zaslepená, randomizovaná, placebom kontrolovaná štúdia fázy 3 na vyhodnotenie účinnosti a bezpečnosti ensitrelviru pri prevencii symptomatickej infekcie SARS-CoV-2 v domácom kontakte s jednotlivcom do 72 hodín so symptomatickým ochorením COVID-19. Štúdia sa uskutočnila v nasledujúcich krajinách: Argentína, Japonsko, Južná Afrika, Spojené štáty americké a Vietnam. Účastníci spĺňajúci podmienky (vo veku od 12 rokov) boli náhodne zaradení buď do skupiny užívajúcej ensitrelvir alebo do skupiny užívajúcej placebo (1:1).

- Skupina s ensitrelvirom:
Ako úvodná dávka bolo podaných 375 mg v 1. deň. Potom bolo ako udržiavacia dávka podaných 125 mg v 2. až 5. deň.
- Skupina s placebom:
Zodpovedajúce placebo sa podávalo jedenkrát denne počas 5 dní.

Celkovo bolo randomizovaných 2 387 účastníkov a do súboru mITT bolo zaradených 2 041 účastníkov. Súbor mITT bol definovaný ako všetci randomizovaní účastníci, ktorým bola podaná dávka a ktorí mali potvrdený negatívny výsledok skríningového testu RT-PCR na SARS-CoV-2 (centrálne laboratórium).

Podiel mužov bol 43,3 % s ensitrelvirom a 38,0 % s placebom; a podiel žien bol 56,7 % s ensitrelvirom a 62,0 % s placebom. Podiel účastníkov vo veku 12 až < 18 rokov bol 6,2 % pre ensitrelvir a 5,3 % pre placebo; podiel účastníkov vo veku 18 až 64 rokov bol 84,2 % pre ensitrelvir a 85,8 % pre placebo; a podiel účastníkov vo veku 65 rokov a starších bol 9,6 % pre ensitrelvir a 8,9 % pre placebo.

Symptomatické ochorenie COVID-19 bolo definované ako pozitívny RT-PCR test potvrdený centrálnym laboratóriom a výskyt (alebo zhoršenie [zvýšenie skóre príznakov oproti východiskovému stavu] v prípade už existujúcich príznakov podobných ochoreniu COVID-19) ≥ 1 zo 14 špecifikovaných príznakov ochorenia COVID-19 počas najmenej 48 hodín.

Primárny ukazovateľ, podiel účastníkov so symptomatickým ochorením COVID-19 do 10. dňa (95 % IS) v populácii mITT, bol 2,9 % (30/1 030; 95 % IS: 1,97 %, 4,13 %) v skupine s ensitrelvirom a 9,0 % (91/1 011; 95 % IS: 7,31 %, 10,94 %) v skupine s placebom. Pomer rizika symptomatického ochorenia COVID-19 u účastníkov randomizovaných na liečbu ensitrelvirom v porovnaní s účastníkmi randomizovanými na liečbu placebom bol 0,33 (0,22; 0,49) ($p < 0,0001$).

V neupravenej deskriptívnej analýze subpopulácií podľa geografického regiónu, sa symptomatické ochorenie COVID-19 do 10. dňa vyskytlo v Japonsku u 11 z 266 účastníkov (4,1 %; 95 % IS: 2,08 %; 7,28 %) v skupine s ensitrelvirom a u 62 z 270 účastníkov (23,0 %; 95 % IS: 18,08 %; 28,45 %) v skupine s placebom, čo zodpovedá pomeru rizika na úrovni 0,18 (95 % IS: 0,10; 0,33). Symptomatické ochorenie COVID-19 do 10. dňa sa vyskytlo v Severnej Amerike u 15 zo 692 účastníkov (2,2 %; 95 % IS: 1,22 %; 3,55 %) v skupine s ensitrelvirom a u 25 zo 683 účastníkov (3,7 %; 95 % IS: 2,38 %; 5,36 %) v skupine s placebom, čo zodpovedá pomeru rizika na úrovni 0,60 (95 % IS: 0,32; 1,12). V subpopulácii krajín zo zvyšku sveta (Argentína, Južná Afrika a Vietnam) sa symptomatické ochorenie COVID-19 do 10. dňa vyskytlo u 4 zo 72 účastníkov (5,6 %; 95 % IS: 1,53 %; 13,62 %) v skupine s ensitrelvirom a u 4 z 58 účastníkov (6,9 %; 95 % IS: 1,91 %; 16,73 %) v skupine s placebom, čo zodpovedá pomeru rizika na úrovni 0,84 (95 % IS: 0,27; 2,61).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií so Zokoveou v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie na profylaxie ochorenia COVID-19 po expozícii (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní ensitrelviru jedenkrát denne s úvodnou dávkou 375 mg v 1. deň a udržiavacou dávkou 125 mg v 2. až 5. deň bola geometrická stredná hodnota (CV%) C_{max} a $AUC_{0-\tau}$ pre ensitrelvir v 1. deň 19,7 (21,1 %) $\mu\text{g/ml}$ a 325,0 (15,7 %) $\mu\text{g}\cdot\text{hod/ml}$ a v 5. deň 24,8 (13,4 %) $\mu\text{g/ml}$ a $AUC_{0-\tau}$ 475,5 (15,0 %) $\mu\text{g}\cdot\text{hod/ml}$ v uvedenom poradí. Medián času do C_{max} (T_{max}) je 2,75 až 3,25 hodiny. Absolútna biologická dostupnosť ensitrelviru nebola stanovená.

Účinok jedla na perorálnu absorpciu

U zdravých dospelých, ktorí dostávali jednorazové perorálne podanie 375 mg ensitrelviru po jedle (po vysoko kalorických raňajkách s vysokým obsahom tuku), sa hodnota AUC zvýšila približne o 25 % a medián T_{max} sa oneskoril z 2,50 hodiny (v stave nalačno) na 6,00 hodiny (po jedle), ale neovplyvnil C_{max} ensitrelviru. Nebol zistený žiadny klinicky významný rozdiel v expozícii ensitrelviru medzi stavom nalačno a po jedle, hoci T_{max} je oneskorený v stave po jedle v porovnaní so stavom nalačno.

Distribúcia

Pomer viazania ľudských sérových proteínov je 97,7 % až 98,7 %.

Geometrický priemer zdanlivého objemu distribúcie vo fáze konečnej eliminácie bol od 13,5 do 20,6 l po jednorazovom perorálnom podaní ensitrelviru (suspensia) 20 až 2 000 mg nalačno japonským zdravým dospelým účastníkom mužského pohlavia.

Biotransformácia

Štúdia *in vitro* odhalila, že viaceré enzýmy CYP vrátane CYP3A prispeli k vytvoreniu ensitrelvir triazolu N-desmetylu.

Keď sa ensitrelvir podával perorálne s jednou dávkou nalačno zdravým dospelým, v plazme bol zistený hlavne nezmenený ensitrelvir a chlórovaný metabolit ensitrelviru sa detegoval ako metabolit v plazme. V moči boli pozorované menšie metabolity (ensitrelvir triazol N-desmetyl, ensitrelvir indazol N-desmetyl a neznámy metabolit 1) a v stolici (N-deindazolovaná forma ensitrelviru, ensitrelvir triazol N-desmetyl, ensitrelvir indazol N-desmetyl, ensitrelvir 3-indazolinvir, ensitrelvir indazol 4-Cl a ďalší neznámy metabolit 2).

Eliminácia

Väčšina ensitrelviru sa eliminuje žľou, pričom určitý podiel sa eliminuje obličkami. Po podaní [^{14}C]-ensitrelviru (suspenzia) perorálne v dávke 375 mg zdravým účastníkom sa približne 65 % ensitrelviru vylúčilo v stolici a 26 % v moči. Nezmenený ensitrelvir bol zistený hlavne v plazme, čo bolo približne 90 % z celkovej rádioaktivity v plazme.

Po perorálnom podaní ensitrelviru jedenkrát denne s úvodnou dávkou 375 mg v 1. deň a udržiavacou dávkou 125 mg v 2. až 5. deň bol geometrický stredný konečný polčas eliminácie v 5. deň 58 hodín.

Linearita/nelinearita

Ensitrelvir vykazoval takmer lineárnu farmakokinetiku v stave nalačno v rozsahu dávok od 20 mg do 2 000 mg (suspenzia) u zdravých dospelých dobrovoľníkov.

Špeciálne populácie

V populačnej farmakokinetickej analýze sa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike ensitrelviru na základe veku (vo veku od 12 do 91 rokov), pohlavia alebo rasy/etnickej príslušnosti.

Starší

Expozícia u starších účastníkov vo veku ≥ 65 rokov bola porovnateľná s expozíciou u zdravých dospelých účastníkov.

Telesná hmotnosť

Pri nižšej telesnej hmotnosti sa preukázal trend smerom k vyššej expozícii, ale to sa nepovažovalo za klinicky relevantné.

Pediatrická populácia

Farmakokinetické štúdie u dojčiat a detí mladších ako 12 rokov s ensitrelvirom neboli vykonané (pozri časť 4.2).

Dospievajúci, ktorí dostávali ensitrelvir, mali hmotnosť od 32 kg do 112 kg. Farmakokinetické analýzy potvrdili expozície ensitrelviru u dospievajúcich porovnateľné s expozíciami u dospelých.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa vykonali farmakokinetické štúdie s ensitrelvirom.

V porovnaní so zdravými kontrolnými skupinami bez poruchy funkcie obličiek sa hodnoty $C_{\max}$ a AUC_{inf} ensitrelviru zvýšili 1,32-násobne a 1,44-násobne u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek, 1,33-násobne a 1,49-násobne u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek a 1,11-násobne a 1,60-násobne u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek.

Poškodenie obličiek nemá klinicky významný vplyv na farmakokinetiku ensitrelviru (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa vykonali farmakokinetické štúdie s ensitrelvirom.

V porovnaní so zdravými kontrolnými skupinami bez poruchy funkcie pečene boli hodnoty $C_{\max}$ a AUC_{inf} ensitrelviru 0,89 a 1,03-násobné u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene, 0,74-násobné a 0,87-násobné u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene. Preto mierna a stredne závažná porucha funkcie pečene nemá klinicky významný vplyv na farmakokinetiku ensitrelviru (pozri časť 4.2).

Farmakokinetické štúdie neboli vykonané s ensitrelvirom u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2 a 4.4).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe zvyčajných farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Na základe výsledkov predklinických štúdií všeobecnej toxicity nežiaduce účinky ensitrelviru zahŕňajú znížený príjem potravy, znížené parametre erytrocytov, zápalové zmeny vo viacerých orgánoch, znížený počet krvných doštičiek a vracanie. Tieto zistenia sa pozorujú pri 2- až 3-násobne vyššej expozícii ako dávka klinickej expozície. V 2-týždňovej a 4-týždňovej štúdii perorálnej toxicity u opíc bola pozorovaná infiltrácia zápalovými bunkami, najmä mononukleárnymi bunkami, vo vrátnicovej žile, žľeníku, pľúcach/prieduškách v dávke ekvivalentnej 8,0-násobku alebo viac ako je dávka klinickej expozície.

Neuskutočnili sa žiadne štúdie karcinogenity s ensitrelvirom.

Ensitrelvir neovplyvnil plodnosť samcov a samíc a raný vývoj embrya u potkanov pri dávkach zodpovedajúcich dávke 8,2 až 10-násobku dávky klinickej expozície.

V štúdii embryo-fetálneho vývoja u potkanov ensitrelvir nevyvolával malformácie ani embryo-fetálnu letalitu až do dávky ekvivalentnej 6,6-násobku dávky klinickej expozície. Pri dávke 1 000 mg/kg/deň, čo zodpovedá dávke 6,6-násobku dávky klinickej expozície, sa však pozorovala nízka konzumácia potravy a telesná hmotnosť u samíc, mierne spomalenie rastu plodu a vysoká frekvencia krátkeho nadpočetného rebra.

V štúdii embryofetálneho vývoja u králikov ensitrelvir indukoval embryofetálnu letalitu alebo malformáciu so závažnou materskou toxicitou pri kontinuálnom podávaní dávok ekvivalentných 5,0 a 7,4-násobku dávky klinickej expozície počas organogenézy králikov. Zmeny zaznamenané pri dávkach ekvivalentných 5,0 a 7,4-násobku dávky klinickej expozície boli malformácie axiálneho skeletu, zmeny spojené s malformáciami stavcov, ako sú kostrové variácie hrudného centra a krátky chvost, a vysoká frekvencia plných nadpočetných rebier a/alebo nadpočetných bedrových stavcov ako kostrových variácií. Okrem toho sa u 1 samice pozoroval potrat súvisiaci s toxicitou u matky pri dávkach zodpovedajúcich 5,0-násobku dávky klinickej expozície.

V prenatalnej a postnatalnej štúdii vývinových a materských funkcií u potkanov sa pozoroval pokles miery prežitia v 4. postnatalný deň a spomalenie rastu u mláďat v dávke ekvivalentnej 6,6-násobku klinickej dávky expozície.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

manitol (E421)
sodná soľ kroskarmelózy (E468)
hydroxypropylcelulóza (E463)
oxid kremičitý, koloidný bezvodý (E551)
mikrokryštalická celulóza (E460)
stearát horečnatý (E470b)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PCTFE blistre s hliníkovou fóliou.

Škatuľa obsahujúca blister so 7 tabletami.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/26/2062/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ)
ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

Shionogi B.V.
Herengracht 464
Amsterdam
1017 CA
Holandsko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

Zokovea 125 mg tablety
ensitrelvir

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje kyselinu ensitrelvir fumarovú zodpovedajúcu 125 mg ensitrelviru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Tableta

7 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

Nerozhrýzajte, nelámate ani nedrvte.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

8. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**9. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

10. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

11. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/26/2062/001

12. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

13. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zokovea 125 mg tablety

14. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom

15. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Zokovea 125 mg tablety
ensitrelvir

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Shionogi a logo spoločnosti

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Zokovea 125 mg tablety ensitrelvir

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je Zokovea a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Zokoveu
3. Ako užívať Zokoveu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Zokoveu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Zokovea a na čo sa používa

Zokovea obsahuje liečivo ensitrelvir. Je to liek, ktorý pomáha bojovať proti vírusovým infekciám v celom tele. Toto je antivírusový liek používaný u dospelých a dospelievajúcich vo veku 12 rokov a viac na prevenciu ochorenia COVID-19 po expozícii vírusu SARS-CoV-2, ktorý spôsobuje toto ochorenie.

Ochorenie COVID-19 je spôsobené vírusom nazývaným koronavírus. Zokovea zastaví množenie vírusu v bunkách, čím sa zastaví množenie vírusu v tele. To môže pomôcť vášmu telu prekonať vírusovú infekciu a môže vám zabrániť v rozvoji závažného ochorenia.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Zokoveu

Neužívajte Zokoveu, ak:

- ste alergický na ensitrelvir alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ste tehotná.
- užívate niektorý z nasledujúcich liekov, pretože ich užívanie so Zokoveou môže spôsobiť závažné alebo život ohrozujúce vedľajšie účinky alebo ovplyvniť jej účinok:
 - chinidín, dronedarón, ranolazín (na nepravidelný srdcový rytmus)
 - kolchicín (na liečbu dny)
 - pimozid (na silné tiky)
 - lurazidón, kariprazín (na liečbu schizofrénie)
 - kvetiapín (na bipolárnu poruchu)
 - tikagrelor (na prevenciu krvných zrazenín)
 - eplerenón, ivabradín, mavakamten (na problémy so srdcom)
 - dihydroergotamín, ergotamín, metylergometrín (na liečbu bolesti hlavy)

- voklosporín (na potlačenie imunitného systému)
- simvastatín, lomitapid a lovastatín (na vysoký cholesterol)
- finerenón (na chronické ochorenie obličiek)
- tadalafil (na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie)
- triazolam, perorálny midazolam a daridorexant (na problémy so spánkom)
- venetoklax, apalutamid, enzalutamid a mitotán (na liečbu rakoviny)
- karbamazepín a fenytoín (na liečbu epilepsie)
- rifampicín (pri niektorých závažných infekciách vrátane tuberkulózy)
- lumakaftor a ivakaftor (na cystickú fibrózu)
- ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*, rastlinný liek na depresiu a úzkosť).
- terfenadín (antihistaminikum)
- naloxegol a cisaprid (na zápchu)
- avanafil a vardenafil (na liečbu mužskej erektilnej dysfunkcie)

Upozornenia a opatrenia

Alergické reakcie

Alergické reakcie vrátane závažných alergických reakcií (známych ako „anafylaxia“) sa môžu vyskytnúť u ľudí užívajúcich Zokoveu – aj po 1 dávke.

Ochorenie pečene

Povedzte svojmu lekárovi, ak máte alebo ste mali ochorenie pečene.

Deti a dospievajúci

Zokoveu nepodávajte deťom mladším ako 12 rokov, pretože tento liek nebol v tejto vekovej skupine skúmaný.

Iné lieky a Zokovea

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, vrátane liekov používaných na:

ochorenia krvi a srdca (kardiovaskulárne ochorenia):

- nepravidelný tlkot srdca, ako je dizopyramid
- vysoký krvný tlak, ako je amlodipín, nifedipín, felodipín, verapamil
- problémy so srdcom, ako je guanfacín, riociguát, digoxín
- vysoké hladiny cholesterolu v krvi, ako je atorvastatín, rosuvastatín

infekčné ochorenia:

- infekcie, ako je erytromycín, rifabutín (antibiotiká)
- plesňové infekcie, ako je itraconazol (antimykotiká)
- infekcia HIV, ako je maravirok, efavirenz, etravirín

duševné ochorenia:

- duševné poruchy alebo poruchy nálady, ako je haloperidol, aripiprazol
- psychóza, ako je bromokriptín (agonisty dopamínových receptorov)
- stres, ako je zopiklón, parenterálny midazolam (sedatíva a hypnotiká)

zápalové ochorenia:

- zápal, ako je budezonid, ciklezonid, dexametazón, metylprednizolón (steroidy a kortikosteroidy)
- reumatoidná artritída, psoriatická artritída, ankylozujúca spondylitída alebo ulcerózna kolitída, ako je tofacitinib, metotrexát

iné ochorenia:

- silná bolesť, ako je fentanyl, oxykodón, metadón, buprenorfin
- ťažkosti s pľúcami, ako je salmeterol
- ochorenie obličiek, ako napríklad cinakalcet, tolvaptan

- trávacie ťažkosti, ako je aprepitant, loperamid
- nadmerne aktívny močový mechúr, ako je tolterodín, oxybutynín
- erektilná dysfunkcia (známa aj ako impotencia), ako je sildenafil, tadalafil
- rakovina, ako je docetaxel, temsirolimus, gefitinib, dazatinib, erlotinib, lapatinib, bortezomib, imatinib, sunitinib, bosutinib, kabazitaxel, krizotinib, panobinostat, ponatinib, ruxolitinib, axitinib, nilotinib, irinotekán, vinkristín, vinblastín, ibrutinib, neratinib
- autoimunitné ochorenia alebo transplantácie orgánov, ako je cyklosporín, takrolimus, everolimus, sirolimus
- epilepsia (záchvaty), ako je fenobarbital, primidón
- bolesti hlavy, ako je eletriptán.
- riedenie krvi (antikoagulanciá), ako je warfarín, apixaban, cilostazol, dabigatran, rivaroxaban
- benígna hyperplázia prostaty, ako je alfuzosín, silodozín

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Mnohé lieky interagujú s ensitrelvirom. **Ved'te si zoznam svojich liekov**, aby ste ho mohli ukázať svojmu lekárovi a lekárnikovi.

Nezačínajte užívať nový liek bez toho, aby ste to oznámili svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Môžu vám povedať, či je bezpečné užívať Zokoveu s inými liekmi.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Neužívajte Zokoveu, ak ste tehotná.

Ženy v plodnom veku musia používať účinnú antikoncepciu (prostriedky na zabránenie počatiu) počas liečby ensitrelvirom a dva týždne po poslednej dávke ensitrelviru. Tehotenstvo sa musí vylúčiť pred začatím liečby.

Z preventívnych dôvodov nedojčíte svoje dieťa počas užívania Zokovey a 2 týždne po ukončení užívania Zokovey. Je to preto, že nie sú k dispozícii žiadne informácie o používaní Zokovey počas dojčenia a nie je známe, či sa liek vylučuje do materského mlieka.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nepredpokladá sa, že Zokovea má vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Zokovea obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Zokoveu

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Akú dávku máte užiť

Liečba trvá 5 dní.

Odporúčaná dávka je:

- 1. deň: užíte 3 tablety naraz (celková dávka 375 mg)
- 2., 3., 4. a 5. deň: užíte 1 tabletu denne (125 mg)

Ako užívať

Zokovea sa má užiť čo najskôr a do 72 hodín po úzkom kontakte s osobou, ktorá má ochorenie COVID-19.

Zokovea sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla:

- Tablety prehltajte celé a zapite ich vodou.
- Tablety nežujte, nelámate ani nedrvtite.

Ak užijete viac Zokovey, ako máte

Ak užijete príliš veľa Zokovey, ihneď zavolajte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi alebo ihneď navštívte najbližšiu pohotovosť v nemocnici.

Ak zabudnete užiť Zokoveu

Ak zabudnete užiť dávku, užíte ju hneď, ako si ju spomeniete. Ak sa však blíži čas na užitie nasledujúcej dávky, neužívajte vynechanú dávku a užíte ďalšiu normálnu dávku v naplánovanom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili dávku, na ktorú ste zabudli.

Ak prestanete užívať Zokoveu

Aj keď sa cítite lepšie, neprestaňte užívať tento liek bez toho, aby ste sa porozprávali so svojím lekárom. Ak však máte prejavy závažnej alergickej reakcie uvedené v časti 4 písomnej informácie pre používateľa, tento liek máte prestať užívať.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Závažné vedľajšie účinky:

Prestaňte užívať liek Zokovea a **ihneď** kontaktujte lekára alebo navštívte najbližšiu pohotovosť, ak sa u vás vyskytne niektorý z nasledujúcich príznakov:

Prejavy závažnej alergickej reakcie (frekvencia nie je známa)

- ťažkosti s prehĺtaním alebo dýchaním
- opuch jazyka, úst a tváre
- stiahnuté hrdlo
- chrapľavý hlas
- svrbenie
- kožná vyrážka

Ďalšie vedľajšie účinky:

Obráťte sa na svojho lekára, ak si všimnete ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov:

Časté (môžu sa vyskytnúť najviac u 1 z 10 osôb)

- bolesť hlavy
- hnačka
- pocit nevoľnosti (nevoľnosť)
- zvýšené hladiny určitých tukov v krvi (lipidov) nazývané triglyceridy

Menej časté (môžu sa vyskytnúť najviac u 1 zo 100 ľudí)

- zvýšené hladiny látky tvorenej pečeňou (bilirubín) v krvi
- vracanie
- nepríjemné pocity v žalúdku (v bruchu)
- tráviace ťažkosti (dyspepsia)
- kožná vyrážka
- ekzém
- svrbivá vyrážka (urtikária)
- svrbenie kože (pruritus)

Zriedkavé (môžu sa vyskytnúť najviac u 1 z 1 000 ľudí)

- kožná alergická vyrážka, sčervenanie a malé vyvýšené hrčky (lieková vyrážka)

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Zokoveu

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli alebo blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Zokovea obsahuje

Liečivo je ensitrelvir. Každá tableta obsahuje kyselinu ensitrelvir fumarovú, ktorá zodpovedá 125 mg ensitrelviru.

Ďalšie pomocné látky sú manitol (E421), sodná soľ kroskarmelózy (E468), hydroxypropylcelulóza (E463), koloidný oxid kremičitý bezvodý (E551), mikrokryštalická celulóza (E460) a stearát horečnatý (E470b).

Ako vyzerá Zokovea a obsah balenia

Približne 9 mm okrúhle, biele až svetložlté-biele tablety s vyrazeným logom spoločnosti na jednej strane a nápisom „711“ a „125“ na druhej strane.

Zokovea je balená v škatuli obsahujúcej blister z PVC/PCTFE s celkovo 7 tabletami.

Dielozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v .

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<https://www.ema.europa.eu>