

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, Kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Zokovea 125 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje ensitrelvirjev fumarat, ki ustreza 125 mg ensitrelvirja.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta

Približno 9 mm okrogle, bele do svetlo rumenkasto bele tablete, z vtisnjenim logotipom podjetja in oznako »711« na eni strani ter »125« na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Zokovea je indicirano za profilakso COVID-19 po izpostavljenosti pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let in več.

Zdravilo Zokovea je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli in mladostniki, stari 12 let in več

Priporočeni odmerek za bolnike, stare 12 let in več, je 375 mg ensitrelvirja peroralno enkrat dnevno 1. dan in 125 mg enkrat dnevno od 2. do 5. dne, skupaj 5 dni.

Priporočljivo je, da se dajanje začne čim prej, v 72 urah po tesnem stiku s posameznikom, ki ima okužbo s SARS-CoV-2 (glejte poglavje 5.1).

Izpuščeni odmerki

V primeru izpuščenega odmerka mora bolnik izpuščeni odmerek vzeti čim prej in nadaljevati z običajnim razporedom odmerjanja. Če je že skoraj čas za naslednji odmerek, bolnik ne sme vzeti izpuščenega odmerka, temveč mora namesto tega vzeti naslednji odmerek ob redno načrtovanem času. Bolnik ne sme vzeti dvojnega odmerka, da bi nadomestil pozabljeni odmerek.

Posebne populacije

Jetrna okvara

Prilagoditev odmerka pri bolnikih z blago ali zmerno jetrno okvaro ni potrebna. Zdravilo Zokovea se ne priporoča za uporabo pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Ledvična okvara

Pri bolnikih z ledvično okvaro prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Starostniki

Prilagoditev odmerka pri bolnikih, starih 65 let ali več, ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Zokovea pri otrocih, mlajših od 12 let, še nista bili dokazani. Podatki niso na voljo.

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

To zdravilo se lahko jemlje s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2). Tablete je treba pogoltniti cele z vodo, ne sme pa se jih žvečiti, prelomiti ali zdrobiti.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Nosečnice (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

Spodaj navedena zdravila so del primerov in se ne štejejo za izčrpen seznam vseh možnih zdravil, ki so kontraindicirana z ensitrelvirjem.

Zdravila, ki so pri očistku zelo odvisna od CYP3A in pri katerih so povišane plazemske koncentracije povezane z resnimi in/ali življenje ogrožajočimi reakcijami:

- Antianginiki: ranolazin
- Antiaritmiki: dronedaron, kinidin
- Zdravila proti raku: venetoklaks (ob začetku zdravljenja in med fazo postopnega povečevanja odmerka pri bolnikih s kronično limfocitno levkemijo/drobnoceličnim limfocitnim limfomom)
- Antiuriki: kolhicin (pri bolnikih z ledvično in/ali jetrno okvaro)
- Antihistaminiki: terfenadin
- Antipsihotiki: lurasidon, pimozyd, kvetiapin
- Antitrombotiki: ticagrelor
- Kardiovaskularna zdravila: eplerenon, ivabradin
- Zaviralec srčnega miozina: mavakanten (pri bolnikih s fenotipom slabega presnavljalca s CYP2C19 ali nedoločenim fenotipom CYP2C19)
- Derivati ergota: dihidroergotamin, ergotamin, metilergometrin
- Zdravila, ki vplivajo na motiliteto prebavil: cisaprid
- Imunosupresivi: voklosporin
- Zdravila za spreminjanje ravni lipidov: simvastatin, lovastatin, lomitapid
- Antagonisti mineralokortikoidnih receptorjev: finerenon
- Nevropsihiatrična zdravila: kariprazin
- Antagonisti opioidov: naloksefol
- Zaviralci PDE5: avanafil, tadalafil pri uporabi za pljučno arterijsko hipertenzijo (PAH), vardenafil
- Sedativi/hipnotiki: daridoreksant, peroralni midazolam, triazolam

Zaradi dolgega razpolovnega časa ensitrelvirja in časovno odvisnega mehanizma se lahko zaviralni učinek na CYP3A ohrani še 1–2 tedna po zdravljenju z ensitrelvirjem.

Zdravila, ki so močni induktorji CYP3A, pri katerih je lahko znatno zmanjšana plazemska koncentracija ensitrelvirja povezana z morebitno izgubo virološkega odziva in potencialno odpornostjo:

- Antibiotiki: rifampicin

- Zdravila proti raku: apalutamid, enzalutamid, mitotan
- Antikonvulzivi: karbamazepin, fenitoin
- Potenciatorji regulatorja transmembranske prevodnosti pri cistični fibrozi: lumakaftor/ivakaftor
- Zdravila rastlinskega izvora: šentjanževka (*Hypericum perforatum*)

Zdravilo Zokovea se ne sme uvesti takoj po prekinitvi močnih induktorjev CYP3A zaradi zapoznelega izzvenenja učinka nedavno ukinjenega induktorja CYP3A (glejte poglavje 4.5).

Upoštevati je treba multidisciplinarni pristop (npr. vključitev zdravnikov in specialistov v klinični farmakologiji), da se določi ustrezen čas za uvedbo zdravila Zokovea, ob upoštevanju zapoznelega izzvenenja učinka nedavno ukinjenega induktorja CYP3A in potrebe po uvedbi zdravila Zokovea v 72 urah po tesnem stiku s posameznikom, ki ima okužbo s SARS-CoV-2 (glejte poglavje 4.2).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo. Nosečnost je treba izključiti pred začetkom zdravljenja (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

Ker ensitrelvir lahko medsebojno deluje z induktorji CYP3A ali zdravili, ki so substrati CYP3A, P-gp ali BCRP, je treba sočasno uporabo teh zdravil pri predpisovanju zdravila Zokovea skrbno ovrednotiti (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Preobčutljivostne reakcije

Pri uporabi ensitrelvirja so poročali o anafilaksiji in anafilaktičnem šoku (glejte poglavje 4.8). Če se pojavijo znaki in simptomi klinično pomembne anafilaksije, je treba zdravljenje takoj prekiniti in uvesti ustrezna zdravila in/ali podporno oskrbo.

Huda jetrna okvara

Farmakokinetični in klinični podatki pri bolnikih s hudo jetrno okvaro niso na voljo. Zato se uporaba zdravila Zokovea ne priporoča pri bolnikih s hudo jetrno okvaro.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Natrij

Tablete ensitrelvirja vsebujejo manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinki drugih zdravil na ensitrelvir

Ensitrelvir je substrat CYP3A, P-gp in BCRP.

Indukcija CYP

Močan induktor CYP3A karbamazepin (100 mg dvakrat dnevno [1. do 3. dan], 200 mg dvakrat dnevno [4. do 6. dan], 300 mg dvakrat dnevno [7. do 18. dan]) je zmanjšal AUC ensitrelvirja za 46 %.

Pričakuje se, da bo učinek zmernega induktorja manjši, vendar klinično pomembnega učinka ni mogoče izključiti.

Sočasna uporaba ensitrelvirja z zdravili, ki inducirajo CYP3A, lahko torej zmanjša koncentracijo ensitrelvirja v plazmi in zmanjša njegov terapevtski učinek.

Sočasna uporaba močnih induktorjev CYP3A in ensitrelvirja je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3), sočasna uporaba zmernih induktorjev CYP3A in ensitrelvirja pa ni priporočljiva, če pa je potrebna, se mora zdravnik, ki predpisuje zdravilo, zavedati, da lahko povzroči zmanjšano izpostavljenost ensitrelvirju in morebitno izgubo virološkega odziva.

Inhibicija CYP

Močan zaviralec CYP3A itakonazol (200 mg dvakrat na dan 1. dan in nato 200 mg enkrat na dan) je povečal AUC ensitrelvirja za 1,31-krat. To se ne šteje za klinično pomembno, ensitrelvir pa se lahko uporablja z zaviralci CYP3A. Ker je itakonazol tudi zaviralec P-gp in BCRP, se ensitrelvir lahko uporablja tudi z zaviralci teh prenašalcev.

Učinki ensitrelvirja na druga zdravila

Ensitrelvir je močan zaviralec CYP3A4.

Substrati CYP3A4

Zdravilo Zokvea je močan zaviralec CYP3A, saj je ensitrelvir 375/125 mg povečal $C_{\max}$ in AUC midazolama za 2,80- oziroma 6,77-krat ter povečal plazemske koncentracije zdravil, ki se primarno presnavljajo prek CYP3A. Sočasna uporaba ensitrelvirja in zdravil, ki so pri očistku zelo odvisna od CYP3A in pri katerih so povišane plazemske koncentracije povezane z resnimi in/ali življenje ogrožajočimi dogodki, je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). O sočasni uporabi drugih substratov CYP3A, ki lahko vodijo do potencialno pomembnih interakcij (glejte preglednico 1), se sme razmisliti le, če koristi odtehtajo tveganje.

Substrati P-glikoproteina

Ensitrelvir (enkratni odmerek 500 mg) je povečal $C_{\max}$ in $AUC_{0-\infty}$ substrata P-gp digoksina za 2,17-krat oziroma 1,31-krat, zato je ensitrelvir zaviralec P-gp. V primeru sočasnega zdravljenja z občutljivimi substrati P-gp z ozkim terapevtskim indeksom (npr. digoksin, dabigatran) je potrebna previdnost. Izvajati je treba natančno spremljanje varnosti in učinkovitosti zdravila, odmerek pa se lahko ustrezno prilagodi.

Substrati BCRP

Ensitrelvir (enkratni odmerek 500 mg) je povečal $C_{\max}$ in $AUC_{0-\infty}$ rosvastatina, substrata BCRP, za 1,97-krat oziroma 1,65-krat, zato je ensitrelvir zaviralec BCRP. V primeru sočasnega zdravljenja z občutljivimi substrati BCRP z ozkim terapevtskim indeksom je potrebna previdnost.

Substrati OAT3

Na podlagi študij *in vitro* obstaja možnost, da ensitrelvir zavira OAT3 pri klinično pomembnih koncentracijah. Študije *in vivo* niso bile izvedene. Pri sočasni uporabi substratov OAT3 z ozkim terapevtskim indeksom (npr. metotreksat) je potrebna previdnost.

Peroralni kontraceptivi

Preučevali so učinke kliničnega odmerka ensitrelvirja na FK kombiniranih peroralnih kontraceptivov (etinilestradiol in drospirenon). Ensitrelvir ni vplival na FK etinilestradiola, je pa povečal AUC drospirenona za 1,81-krat. To se ne šteje za klinično pomembno.

Kortikosteroidi

Preučevali so učinek ensitrelvirja (750 mg na 1. dan in 250 mg na 2. do 5. dan) na farmakokinetiko deksametazona in prednizolona (oba substrata CYP3A4). Izpostavljenost deksametazonu se je s sočasno uporabo ensitrelvirja povečala in ta učinek se je po zadnjem odmerku ensitrelvirja sčasoma zmanjšal. Vrednosti $C_{\max}$ in $AUC_{0-\infty}$ deksametazona na 5. dan sta se povečali za 1,47-krat oziroma 3,47-krat, vrednosti na 9. dan sta se povečali za 1,24-krat oziroma 2,38-krat, vrednosti na 14. dan (10. dan po zadnjem odmerku ensitrelvirja) pa sta se povečali za 1,17-krat oziroma 1,58-krat, v primerjavi z vrednostjo po enkratnem odmerku deksametazona samostojno. V primeru sočasnega

zdravljenja z deksametazonom je priporočljiva previdnost. Uporaba ensitrelvirja ni imela nobenega klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko prednizolona.

Substrati CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ali CYP2C19

Študije *in vitro* z ensitrelvirjem so pokazale zaviralne učinke na CYP2C8 in induktivne učinke na CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, in CYP2C19. Študije *in vivo* niso bile izvedene. Ensitrelvir lahko zmanjša izpostavljenost substratom CYP2B6 (npr. bupropion), CYP2C9 (npr. S-varfarin) in CYP2C19 (npr. omeprazol). Poleg tega lahko ensitrelvir poveča ali zmanjša izpostavljenost substratom CYP2C8 (npr. repaglinid).

Zdravila, navedena v preglednici 1, predstavljajo smernice in se ne štejejo za izčrpen seznam vseh možnih zdravil, ki so kontraindicirana ali lahko medsebojno delujejo z ensitrelvirjem.

Preglednica 1. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Skupina zdravil	Zdravilo znotraj skupine (sprememba AUC, sprememba C_{max})	Klinični komentarji
Antagonist alfa ₁ -adrenoreceptorjev	↑ Alfuzosin	Sočasna uporaba z ensitrelvirjem ni priporočljiva, saj se lahko raven alfuzosina v krvi zviša.
Antagonist alfa-adrenoreceptorjev	↑ Silodozin	Sočasna uporaba z ensitrelvirjem ni priporočljiva, saj se lahko raven silodozina v krvi zviša.
Analgetiki (narkotiki)	↑ Buprenorfin ↑ Fentanil ↑ Metadon ↑ Oksikodon	Ensitrelvir zavira CYP3A, posledično pa naj bi povečal plazemske koncentracije teh narkotičnih analgetikov. Če je potrebna sočasna uporaba z ensitrelvirjem, razmislite o zmanjšanju odmerka teh narkotičnih analgetikov in skrbno spremljajte terapevtske in neželene učinke (vključno z respiratorno depresijo). Za več informacij glejte posamezni povzetek glavnih značilnosti zdravila.
Antianginik	↑ Ranolazin	Sočasna uporaba verjetno povzroči zvišanje plazemskih koncentracij ranolazina in je zato kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
Antiaritmiki	↑ Dronedaron ↑ Kinidin	Sočasna uporaba verjetno povzroči zvišanje plazemskih koncentracij dronedarona in kinidina, zato je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Preglednica 1. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Skupina zdravil	Zdravilo znotraj skupine (sprememba AUC, sprememba C_{max})	Klinični komentarji
	↑ Dizopiramid	Ensitrelovir lahko poveča plazemske koncentracije dizopiramida, kar lahko povzroči povečano tveganje za neželene učinke, kot so srčne aritmije. Potrebna je previdnost in priporoča se spremljanje terapevtske koncentracije dizopiramida, če je na voljo.
Antibiotiki	↑ Eritromicin	Ensitrelovir zavira CYP3A, posledično pa naj bi povečal plazemske koncentracije eritromicina. Pri sočasni uporabi eritromicina in ensitrelovirja se priporoča skrbno spremljanje terapevtskih in neželenih učinkov.
Zdravila proti raku	↑ Apalutamid	Sočasna uporaba je kontraindicirana zaradi morebitne izgube virološkega odziva ensitrelovirja, saj je apalutamid zmeren do močan induktor CYP3A4 (glejte poglavje 4.3). Poleg tega lahko ensitrelovir poveča plazemske koncentracije apalutamida, kar lahko povzroči resne neželene učinke, vključno z epileptičnimi napadi.
	↑ Neratinib	Ensitrelovir lahko poveča plazemske koncentracije neratiniba, zato sočasna uporaba neratiniba z ensitrelovirjem ni priporočljiva. Za več informacij glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za neratinib.
	Enzalutamid	Enzalutamid je močan induktor CYP3A4 in sočasna uporaba je kontraindicirana zaradi morebitne izgube virološkega odziva (glejte poglavje 4.3).

Preglednica 1. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Skupina zdravil	Zdravilo znotraj skupine (sprememba AUC, sprememba C_{max})	Klinični komentarji
Zdravila proti raku	↑ Aksitinib ↑ Bortezomib ↑ Bosutinib ↑ Kabazitaksel ↑ Krizotinib ↑ Dasatinib ↑ Docetaksel ↑ Erlotinib ↑ Gefitinib ↑ Imatinib ↑ Irinotekan ↑ Lapatinib ↑ Nilotinib ↑ Panobinostat ↑ Ponatinib ↑ Ruksolitinib ↑ Sunitinib ↑ Temsirolimus	Ensitrelvir lahko poveča plazemske koncentracije, kar lahko povzroči povečano pojavnost neželenih učinkov. Za več informacij glejte povzetek glavnih značilnosti posameznega zdravila.
	Mitotan	Sočasna uporaba je kontraindicirana zaradi morebitne izgube virološkega odziva (glejte poglavje 4.3).
	↑ Ibrutinib	Plazemske koncentracije ibrutiniba se lahko povečajo zaradi inhibicije CYP3A z ensitrelvirjem, kar povzroči povečano tveganje za toksičnost, vključno s tveganjem za sindrom tumorske lize. Sočasni uporabi ibrutiniba in ensitrelvirja se je treba izogibati. Če velja, da koristi odtehtajo tveganje in je treba uporabiti ensitrelvir, zmanjšajte odmerek ibrutiniba na 140 mg in bolnika pozorno spremljajte glede toksičnosti.

Preglednica 1. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Skupina zdravil	Zdravilo znotraj skupine (sprememba AUC, sprememba C_{max})	Klinični komentarji
	↑ Venetoklaks	Plazemske koncentracije se lahko povečajo zaradi inhibicije CYP3A z ensitrelvirjem, kar povzroči povečano tveganje za sindrom tumorske lize ob uvedbi zdravila in med fazo povečevanja odmerka, zato je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih, ki so zaključili fazo povečevanja odmerka in prejemajo konstanten dnevni odmerek venetoklaksa, zmanjšajte odmerek venetoklaksa na 100 mg ali manj (ali za vsaj 75 %, če je bil odmerek že spremenjen iz drugih razlogov), če se uporablja z močnimi zaviralci CYP3A.
	↑ Ivosidenib	Ensitrelvir lahko poveča plazemske koncentracije ivosideniba, kar lahko poveča tveganje za toksičnost, vključno s tveganjem za resne neželene učinke, kot je podaljšanje intervala QT. Ivosidenib je prav tako induktor CYP3A, kar lahko povzroči zmanjšano izpostavljenost ensitrelvirju in morebitno izgubo virološkega odziva. Sočasni uporabi se je treba izogibati (za več informacij glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za ivosidenib).
	↑ Vinkristin ↑ Vinblastin	Plazemske koncentracije se lahko povečajo pri sočasni uporabi z ensitrelvirjem, kar lahko povzroči povečano pojavnost neželenih učinkov.

Preglednica 1. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Skupina zdravil	Zdravilo znotraj skupine (sprememba AUC, sprememba C_{max})	Klinični komentarji
Antikoagulanti	↑ Apiksaban	Snovi, ki so hkrati zaviralci P-gp in močni zaviralci CYP3A4, povečajo koncentracijo apiksabana v krvi in povečajo tveganje za krvavitev. Priporočila glede odmerjanja za sočasno dajanje apiksabana in ensitrelvirja so odvisna od odmerka apiksabana. Pri odmerkih apiksabana 5 mg ali 10 mg dvakrat dnevno zmanjšajte odmerek apiksabana za 50 %. Pri bolnikih, ki že jemljejo 2,5 mg apiksabana dvakrat dnevno, se izogibajte sočasni uporabi z ensitrelvirjem.
	↑ Cilostazol	Plazemske koncentracije cilostazola se lahko povečajo zaradi zaviranja CYP3A z ensitrelvirjem. Priporočila se prilagoditev odmerka cilostazola. Za več informacij glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za cilostazol.
	↑ Varfarin	Priporočila se, da se pri sočasni uporabi varfarina in ensitrelvirja spremljajo antikoagulacijski parametri.
	↑ Dabigatran	Pričakuje se, da bo sočasno dajanje ensitrelvirja povečalo koncentracije dabigatrana (zaradi zaviranja P-gp), kar povzroči povečano tveganje za krvavitev. Zmanjšajte odmerek dabigatrana ali se izogibajte sočasni uporabi.
	↑ Rivaroksaban	Zaviranje CYP3A in P-gp vodi do povečanih plazemskih koncentracij in farmakodinamičnih učinkov rivaroksabana, kar lahko povzroči povečano tveganje za krvavitev. Zato uporaba ensitrelvirja ni priporočljiva pri bolnikih, ki prejemajo rivaroksaban.
Antikonvulzivi	Karbamazepin	Karbamazepin zmanjša AUC in C_{max} ensitrelvirja za do 46 % oziroma 38 %. Karbamazepin je močan induktor CYP3A4 in sočasna uporaba je kontraindicirana zaradi morebitne izgube virološkega odziva (glejte poglavje 4.3).

Preglednica 1. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Skupina zdravil	Zdravilo znotraj skupine (sprememba AUC, sprememba C_{max})	Klinični komentarji
	Fenitoin	Fenitoin je močan induktor CYP3A4 in sočasna uporaba je kontraindicirana zaradi morebitne izgube virološkega odziva (glejte poglavje 4.3).
	Fenobarbital Primidon	Fenobarbital in primidon sta zmerna induktorja CYP3A4, kar lahko povzroči zmanjšano izpostavljenost ensitrelvirju in morebitno izgubo virološkega odziva.
Antimikotiki	↑ Itrakonazol	Itrakonazol je močan zaviralec CYP3A4 in poveča AUC in C_{max} ensitrelvirja za 31 % oziroma 24 %, kar pa se ne šteje za klinično pomembno. Ensitrelvir zavira CYP3A, posledično pa naj bi povečal plazemske koncentracije itrakonazola. Pri sočasni uporabi itrakonazola in ensitrelvirja se priporoča skrbno spremljanje terapevtskih in neželenih učinkov.
Antiuriki	↑ Kolhicin	Pri sočasni uporabi z ensitrelvirjem je pričakovati povečanje koncentracij kolhicina zaradi zaviranja CYP3A4. Sočasna uporaba pri bolnikih z ledvično in/ali jetrno okvaro je kontraindicirana zaradi možnosti resnih in/ali življenje ogrožajočih reakcij (glejte poglavje 4.3). Za bolnike z normalnim delovanjem ledvic glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za kolhicin.
Anitihistaminik	↑ Terfenadin	Povečanje plazemskih koncentracij terfenadina in s tem tveganje za resne aritmije zaradi tega zdravila. Sočasna uporaba z ensitrelvirjem je zato kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
Antimikobakterijska zdravila	Rifampicin	Rifampicin je močan induktor CYP3A4 in sočasna uporaba je kontraindicirana zaradi morebitne izgube virološkega odziva (glejte poglavje 4.3).
	↑ Rifabutin	Pričakuje se povečanje izpostavljenosti rifabutinu zaradi zaviranja CYP3A prek ensitrelvirja.

Preglednica 1. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Skupina zdravil	Zdravilo znotraj skupine (sprememba AUC, sprememba C_{max})	Klinični komentarji
Antipsihotiki	↑ Lurasidon ↑ Pimozid ↑ Kvetiapin	Sočasna uporaba verjetno povzroči zvišanje plazemskih koncentracij lurasidona, pimozida in kvetiapina, zato je kontraindicirana. (glejte poglavje 4.3).
	↑ Aripiprazol	Priporočljiva je prilagoditev odmerka aripiprazola, saj se pričakuje, da bo ensitrelvir zaradi zaviranja CYP3A povečal plazemske koncentracije aripiprazola. Za več informacij glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za aripiprazol.
	↑ Haloperidol	Ensitrelvir zavira CYP3A, posledično pa naj bi povečal plazemske koncentracije haloperidola.
Antitrombotiki	↑ Ticagrelor	Sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
Agonisti adrenoceptorjev beta (dolgodelujoči)	↑ Salmeterol	Ensitrelvir zavira CYP3A in posledično se pričakuje izrazito povečanje plazemskih koncentracij salmeterola, kar povzroči povečano tveganje za srčno-žilne neželene učinke, povezane s salmeterolom, vključno s podaljšanjem QT, palpitacijami in sinusno tahikardijo. Zato se izogibajte sočasni uporabi z ensitrelvirjem.
Blokatorji kalcijevih kanalčkov	↑ Amlodipin ↑ Felodipin ↑ Nifedipin ↑ Verapamil	Ensitrelvir zavira CYP3A, posledično pa naj bi povečal plazemske koncentracije antagonistov kalcijevih kanalčkov. Pri morebitni sočasni uporabi je treba bolnike skrbno spremljati glede terapevtskih in neželenih učinkov med sočasno uporabo. Za več informacij glejte povzetke glavnih značilnosti zdravila za posamezne antagoniste kalcijevih kanalčkov.
Srčni glikozidi	↑ Digoksin (31 %, 117 %)	Ta interakcija je posledica spremembe izločanja digoksina, ki ga posreduje P-gp, z ensitrelvirjem. Če je mogoče, spremljajte ravni digoksina ter njegovo varnost in učinkovitost.

Preglednica 1. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Skupina zdravil	Zdravilo znotraj skupine (sprememba AUC, sprememba C_{max})	Klinični komentarji
Kardiovaskularna zdravila	↑ Eplerenon ↑ Ivabradin	Sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
	↑ Gvanfacin	Ensitrelovir zavira CYP3A, posledično pa naj bi povečal plazemske koncentracije gvanfacina. Priporočljiva je prilagoditev odmerka, glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za gvanfacin.
	↑ Mavakamten	Sočasna uporaba pri bolnikih s fenotipom slabega metabolizatorja CYP2C19 ali nedoločenim fenotipom CYP2C19 je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
	↑ Riocigvat	Plazemske koncentracije se lahko povečajo zaradi inhibicije CYP3A in P-gp z ensitrelovirjem. Sočasna uporaba riocigvata in ensitrelovirja ni priporočljiva.
Kortikosteroidi	↑ Budezonid ↑ Ciklezonid ↑ Deksametazon (247 %, 47 %) ↑ Metilprednizolon	Ensitrelovir zavira CYP3A in zviša plazemske koncentracije deksametazona. Pričakuje se tudi, da zviša plazemske koncentracije budezonida, ciklezonida in metilprednizolona. V primeru sočasne uporabe je priporočljiva previdnost; glejte povzetke glavnih značilnosti posameznih zdravil.
Potenciatorji regulatorja transmembranske prevodnosti pri cistični fibrozi	Lumakaftor/ivakaftor	Lumakaftor/ivakaftor je močan induktor CYP3A4, sočasna uporaba pa je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
Imunomodulirajoči antirevmatiki	↑ Metotreksat	Ensitrelovir lahko zavira OAT3, posledično pa naj bi povečal plazemske koncentracije metotreksata. V primeru sočasnega zdravljenja je potrebna previdnost.
Dopaminski agonisti	↑ Bromokriptin	Ensitrelovir zavira CYP3A, posledično pa naj bi povečal plazemske koncentracije bromokriptina.

Preglednica 1. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Skupina zdravil	Zdravilo znotraj skupine (sprememba AUC, sprememba C_{max})	Klinični komentarji
Derivati ergota	↑ Dihidroergotamin ↑ Ergotamin ↑ Metilergometrin	Sočasna uporaba je kontraindicirana zaradi možnosti akutne toksičnosti ergota, za katero sta značilna vazospazem ter ishemija okončin in drugih tkiv, vključno s centralnim živčnim sistemom (glejte poglavje 4.3).
Gastrointestinalna zdravila	↑ Aprepitant ↑ Loperamid	Ensitrelovir zavira CYP3A, posledično pa naj bi povečal plazemske koncentracije aprepitanta in loperamida.
Zdravilo, ki vpliva na motiliteto prebavil	↑ Cisaprid	Ensitrelovir lahko zviša plazemske koncentracije cisaprida in s tem poveča tveganje za resne aritmije zaradi te učinkovine, zato je sočasna uporaba z ensitrelovirjem kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
Zdravila rastlinskega izvora (za zdravljenje depresije)	Šentjanževka	Pri zdravilih rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (<i>Hypericum perforatum</i>), je zaradi tveganja zmanjšanih plazemskih koncentracij in zmanjšanih kliničnih učinkov ensitrelovirja sočasna uporaba z ensitrelovirjem kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
Antagonist HIV CCR5	↑ Maravirok	Za Ensitrelovir se zaradi zaviranja CYP3A pričakuje zvišanje plazemske ravni maraviroka. Za dodatne informacije glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za maravirok.
Nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze HIV	Efavirenz Etravirin	Efavirenz in etravirin sta zmerna induktorja CYP3A4, kar lahko povzroči zmanjšano izpostavljenost ensitrelovirju in morebitno izgubo virološkega odziva.
Zaviralci reduktaze HMG-CoA (statini)	↑ Lovastatin ↑ Simvastatin	Sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
	↑ Atorvastatin	Ensitrelovir zavira CYP3A, posledično pa naj bi povečal plazemske koncentracije atorvastatina (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za atorvastatin).

Preglednica 1. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Skupina zdravil	Zdravilo znotraj skupine (sprememba AUC, sprememba C_{max})	Klinični komentarji
	↑ Rosuvastatin (65 %, 97 %)	Ensitrelovir zavira BCRP, posledično pa poveča plazemske koncentracije rosuvastatina (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za rosuvastatin).
Zdravljenje hiperparatiroidizma	↑ Cinakalcet	Ensitrelovir zavira CYP3A, posledično pa naj bi povečal plazemske koncentracije cinakalceta. Morda bo potrebna prilagoditev odmerka.
Imunosupresivi	↑ Voklosporin	Sočasna uporaba je kontraindicirana zaradi možnosti akutne in/ali kronične nefrotoksičnosti (glejte poglavje 4.3).
	Zaviralci kalcinevrina: ↑ Ciklosporin ↑ Takrolimus	Ensitrelovir zavira CYP3A, posledično pa naj bi povečal plazemske koncentracije ciklosporina in takrolimusa. O tej sočasni uporabi se sme razmisliti le ob natančnem in rednem spremljanju koncentracij imunosupresivov v krvi, da se zmanjša odmerek imunosupresiva v skladu z najnovejšimi smernicami ter da se prepreči prekomerna izpostavljenost in posledično povečanje resnih neželenih učinkov imunosupresiva. Pomembno je, da se natančno in redno spremljanje izvaja ne le med sočasno uporabo z ensitrelovirjem, temveč tudi po zdravljenju z ensitrelovirjem.

Preglednica 1. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Skupina zdravil	Zdravilo znotraj skupine (sprememba AUC, sprememba C_{max})	Klinični komentarji
	↑ Everolimus ↑ Sirolimus	Ensitrelvir zavira CYP3A, posledično pa naj bi povečal plazemske koncentracije everolimusa in sirolimusa. O tej sočasni uporabi se sme razmisliti le ob natančnem in rednem spremljanju koncentracij imunosupresivov v krvi, da se zmanjša odmerek imunosupresiva v skladu z najnovejšimi smernicami ter da se prepreči prekomerna izpostavljenost in posledično povečanje resnih neželenih učinkov imunosupresiva. Pomembno je, da se natančno in redno spremljanje izvaja ne le med sočasno uporabo z ensitrelvirjem, temveč tudi po zdravljenju z ensitrelvirjem.
Zaviralci Janusove kinaze (JAK)	↑ Tofacitinib	Ensitrelvir zavira CYP3A, posledično pa naj bi povečal plazemske koncentracije tofacitiniba. Priporočljiva je prilagoditev odmerka tofacitiniba. Za več informacij glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za tofacitinib.
Zaviralci mikrosomskih trigliceridnih transportnih beljakovin (MTTP)	↑ Lomitapid	Ensitrelvir zavira CYP3A in posledično se pričakuje, da bo povečal plazemske koncentracije lomitapida. Sočasna uporaba je kontraindicirana zaradi možnosti hepatotoksičnosti (glejte poglavje 4.3).
Zdravila proti migreni	↑ Eletriptan	Ensitrelvir zavira CYP3A, posledično pa naj bi povečal plazemske koncentracije eletriptana. Ensitrelvirja se ne sme uporabljati z eletriptanom.
Antagonisti mineralokortikoidnih receptorjev	↑ Finerenon	Sočasna uporaba je kontraindicirana zaradi možnosti resnih neželenih učinkov, vključno s hiperkaliemijo, hipotenzijo in hiponatriemijo (glejte poglavje 4.3).
Nevropsihiatrična zdravila	↑ Kariprazin	Sočasna uporaba je kontraindicirana zaradi povečane izpostavljenosti kariprazinu in njegovim aktivnim presnovkom v plazmi (glejte poglavje 4.3).

Preglednica 1. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Skupina zdravil	Zdravilo znotraj skupine (sprememba AUC, sprememba C_{max})	Klinični komentarji
Antagonisti opioidov	↑ Naloksegol	Sočasna uporaba je kontraindicirana zaradi možnosti pojava odtegnitvenih simptomov opioidov (glejte poglavje 4.3).
Zaviralci PDE5 za pljučno arterijsko hipertenzijo	↑ Tadalafil	Ensirelvir zavira CYP3A in posledično se pričakuje, da bo povečal plazemske koncentracije tadalafila. Sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
Zaviralci PDE5 za erektilno disfunkcijo	↑ Avanafil ↑ Sildenafil ↑ Tadalafil ↑ Vardenafil	Ensirelvir zavira CYP3A, posledično pa naj bi povečal plazemske koncentracije avanafila, sildenafil, tadalafila in vardenafila. Sočasna uporaba z avanafilom in vardenafilom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
Sedativi	↑ Triazolam	Sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
Sedativi/hipnotiki	↑ Daridoreksant	Sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
	↑ Zopiklon	Ensirelvir zavira CYP3A, posledično pa naj bi povečal plazemske koncentracije zopiklona. Morda bo potrebna prilagoditev odmerka.
	↑ Peroralni midazolam (577 %, 180 %)	Ensirelvir zavira CYP3A, posledično pa poveča plazemske koncentracije midazolama. Sočasna uporaba s peroralnim midazolamom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Pri sočasni uporabi s parenteralnim midazolamom je potrebna previdnost.
Selektivni antagonisti receptorjev vazopresina V2	↑ Tolvaptan	Ensirelvir zavira CYP3A, posledično pa naj bi povečal plazemske koncentracije tolvaptana. Pri bolnikih je priporočljivo zmanjšanje odmerka tolvaptana. Za več informacij glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za tolvaptan.
Urološka zdravila	↑ Oksibutinin	Ensirelvir zavira CYP3A in posledično naj bi zvišal plazemske koncentracije oksibutinina.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z ensitrelvirjem in še 2 tedna po zadnjem odmerku ensitrelvirja (glejte poglavje 5.2 in 5.3). Pred začetkom zdravljenja je treba izključiti nosečnost.

Nosečnost

Podatkov o uporabi ensitrelvirja pri nosečnicah je malo. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3). Ensitrelvir je kontraindiciran med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3).

Dojenje

Ni znano, ali se ensitrelvir izloča v materino mleko. Neklinična študija na podganah je pokazala, da se ensitrelvir izloča v mleko (glejte poglavje 5.3). Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. Zato dojenje ni priporočljivo med zdravljenjem in še 2 tedna po zadnjem odmerku ensitrelvirja (glejte poglavje 5.2).

Plodnost

Učinek ensitrelvirja na plodnost pri ljudeh ni bil raziskan. Na podlagi podatkov študij na živalih ni dokazov, da bi ensitrelvir vplival na plodnost moških ali žensk (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Zokovea nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki so hipertrigliceridemija (5,4 %), glavobol (2,7 %), driska (1,9 %) in navzea (1,1 %).

Najresnejša neželena učinka sta anafilaksija in anafilaktični šok (neznana pogostnost).

Seznam neželenih učinkov

Varnostni profil zdravila temelji na neželenih učinkih, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih in spontanem poročanju. Neželeni učinki v spodnji preglednici 2 so navedeni po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnost je opredeljena, kot sledi: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 2. Neželeni učinki

	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana pogostnost*
Bolezni imunskega sistema					Anafilaksija, anafilaktični šok
Presnovne in prehranske motnje		Hipertrigliceridemija	Dislipidemija		

	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana pogostnost*
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			Hiperbilirubinemija		
Bolezni živčevja		Glavobol			
Bolezni prebavil		Driska Navzea	Bruhanje Nelagodje v trebuhu Dispepsija		
Bolezni kože in podkožja			Izpuščaj Ekcem Urtikarija Pruritus	Z zdravilom povzročen izpuščaj	

*Podatki v obdobju trženja

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Za zdravilo Zokovea ni posebnega antidota. V primeru prevelikega odmerjanja je treba uvesti splošne podpirne ukrepe na podlagi bolnikovih znakov in simptomov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: protivirusna zdravila za sistemsko uporabo, zaviralci proteaze, oznaka ATC: J05AE16.

Mehanizem delovanja

Ensitrelovir selektivno zavira SARS-CoV-2 3C-podobno (3CL) proteazo, ključni encim za obdelavo poliproteina, kodiranega z genom SARS-CoV-2, zaradi česar je zavrt replikacija SARS-CoV-2. 50-odstotna inhibitorna koncentracija (IC₅₀) ensitrelovirja za aktivnost proteaze SARS-CoV-2 3CL je bila 0,0132 µmol/l.

Protivirusna aktivnost

Protivirusna aktivnost ensitrelovirja proti kliničnim izolatom SARS-CoV-2, vključno z virusnimi sevi z mutacijami v proteinu bodice, kot so sev alfa (B.1.1.7), beta (B.1.351), gama (P.1), delta (B.1.617.2), theta (P.3), lambda (C.37), mi (B.1.621) in omikron (B.1.1.529), je bila določena s celicami VeroE6/TMPRSS2. 50-odstotna efektivna koncentracija (EC₅₀) ensitrelovirja za SARS-CoV-2 je znašala od 0,20 do 0,99 µmol/l.

Po prehodu virusa v prisotnosti ensitrelovirja *in vitro* so bile identificirane aminokislinske substitucije D48G, M49L, P52S, S144A in M49L/S144A v regiji SARS-CoV-2 nsp5. Večkratniki sprememb vrednosti ensitrelovirja proti rekombinantni SARS-CoV-2, ki vsebuje D48G, M49L, P52S, S144A in M49L/S144A, so znašali 4,3; 17; 3,7; 9,2 oziroma 100.

V študiji 2206T1331 so bili podatki zaporedja nsp5 po odmerjanju na voljo pri skupno 51 udeležencih od 243 udeležencev s pozitivnim rezultatom PCR po odmerjanju (centralni laboratorij) v skupini z ensitrelvirjem v populaciji mITT, 1030 udeležencev. Od 51 udeležencev so bili TEAAS (treatment-emergent amino acid substitutions) ensitrelvirja v nsp5 zaznani pri 19 udeležencih: M49L pri 10 udeležencih, T25A pri 4 udeležencih, M49I pri 3 udeležencih in P52S pri 3 udeležencih (vključno z 1 udeležencem z M49L in T25A).

Večkratniki sprememb vrednosti ensitrelvirja proti rekombinantnemu virusu SARS-CoV-2 z mutacijami T25A, M49I, M49L in P52S so znašali 14,4; 5,3; 17 oziroma 3,7.

Opredelitev TEAAS ensitrelvirja: aminokislinska substitucija, potrjena pri ≥ 3 udeležencih, pri katerih so zaznane med zdravljenjem nastale aminokislinske substitucije z mutacijsko frekvenco ≥ 15 %, in $\geq 2,5$ -kratni (glede na placebo) delež udeležencev z med zdravljenjem nastalo aminokislinsko substitucijo z mutacijsko frekvenco ≥ 15 % v kateri koli skupini z ensitrelvirjem v populaciji ITT.

Farmakodinamični učinki

Pri razponu plazemske koncentracije ensitrelvirja z uporabo analize koncentracije QTc na podlagi podatkov po enkratnih odmerkih ensitrelvirja 20 do 2000 mg niso opazili podaljšanja QTc.

Klinična učinkovitost

Študija 2206T1331

To je bila multicentrična, dvojno slepa, randomizirana, s placebom nadzorovana študija 3. faze za oceno učinkovitosti in varnosti ensitrelvirja pri preprečevanju simptomatske okužbe s SARS-CoV-2 pri stikih posameznika v gospodinjstvu v 72 urah s simptomatskim COVID-19. Študija je bila izvedena v naslednjih državah: Argentina, Japonska, Južna Afrika, Združene države Amerike in Vietnam. Primerni udeleženci (stari 12 let in več) so bili naključno dodeljeni bodisi v skupino z ensitrelvirjem bodisi v skupino s placebom (1 : 1).

- Skupina z ensitrelvirjem:
Kot polnilni odmerek so udeleženci prejeli 375 mg na 1. dan. Nato so kot vzdrževalni odmerek prejeli 125 mg na 2. do 5. dan.
- Skupina s placebom:
Ujemajoči se placebo so udeleženci prejeli enkrat dnevno 5 dni.

Skupno je bilo randomiziranih 2387 udeležencev, 2041 udeležencev pa je bilo vključenih v nabor mITT. Nabor mITT je bil opredeljen kot vsi randomizirani udeleženci s prejetim odmerkom, ki so imeli potrjen negativen rezultat pregleda SARS-CoV-2 RT-PCR (centralni laboratorij).

Delež moških je bil 43,3 % za ensitrelvir in 38,0 % za placebo; delež žensk je bil 56,7 % za ensitrelvir in 62,0 % za placebo. Delež udeležencev, starih od 12 do < 18 let, je bil 6,2 % za ensitrelvir in 5,3 % za placebo; delež udeležencev, starih od 18 do 64 let, je bil 84,2 % za ensitrelvir in 85,8 % za placebo; delež udeležencev, starih 65 let in več, pa je bil 9,6 % za ensitrelvir in 8,9 % za placebo.

Simptomatski COVID-19 je bil opredeljen kot pozitiven test RT-PCR, potrjen s strani centralnega laboratorija, in pojav (ali poslabšanje [povečanje ocene simptomov glede na izhodišče] v primeru že obstoječih simptomov, podobnih COVID-19) najmanj 1 od 14 določenih simptomov COVID-19 za vsaj 48 ur.

Primarni opazovani dogodek, delež udeležencev s simptomatskim COVID-19 do 10. dne (95-odstotni IZ) v populaciji mITT je bil 2,9 % (30/1030; 95-odstotni IZ: 1,97 %; 4,13 %) v skupini z ensitrelvirjem in 9,0 % (91/1011; 95-odstotni IZ: 7,31 %; 10,94 %) v skupini s placebom. Razmerje tveganja simptomatskega COVID-19 pri udeležencih, randomiziranih za ensitrelvir, v primerjavi z udeleženci, randomiziranimi za placebo, je bilo 0,33 (0,22; 0,49) ($p < 0,0001$).

V neprilagojeni opisni analizi podskupin glede na geografsko regijo se je simptomatski COVID-19 do 10. dne pojavil pri 11 od 266 udeležencev (4,1 %; 95-% IZ: 2,08 %, 7,28 %) v skupini z ensitrelvirjem in pri 62 od 270 udeležencev (23,0 %; 95-% IZ: 18,08 %, 28,45 %) v skupini s placebom na Japonskem, kar ustreza razmerju tveganja 0,18 (95-% IZ: 0,10; 0,33). V Severni Ameriki se je simptomatski COVID-19 do 10. dne pojavil pri 15 od 692 udeležencev (2,2 %; 95-% IZ: 1,22 %, 3,55 %) v skupini z ensitrelvirjem in pri 25 od 683 udeležencev (3,7 %; 95-% IZ: 2,38 %, 5,36 %) v skupini s placebom, kar ustreza razmerju tveganja 0,60 (95-% IZ: 0,32; 1,12). V podskupini preostalega sveta (Argentina, Južna Afrika in Vietnam) se je simptomatski COVID-19 do 10. dne pojavil pri 4 od 72 udeležencev (5,6 %; 95-% IZ: 1,53 %, 13,62 %) v skupini z ensitrelvirjem in pri 4 od 58 udeležencev (6,9 %; 95-% IZ: 1,91 %, 16,73 %) v skupini s placebom, kar ustreza razmerju tveganja 0,84 (95-% IZ: 0,27; 2,61).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odložila obveznost predložitve rezultatov študij z zdravilom Zokovea v eni ali več podskupinah pediatrične populacije za profilakso po izpostavljenosti COVID-19 (za informacije o pediatrični uporabi glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralnem dajanju ensitrelvirja enkrat dnevno s polnilnim odmerkom 375 mg na 1. dan in vzdrževalnim odmerkom 125 mg na 2. do 5. dan je geometrijska sredina (CV %) za ensitrelvir za C_{max} in $AUC_{0-\infty}$ na 1. dan znašala 19,7 (21,1 %) $\mu\text{g/ml}$ oz. 325,0 (15,7 %) $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$, na 5. dan pa 24,8 (13,4 %) $\mu\text{g/ml}$ oz. 475,5 (15,0 %) $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$. Mediani čas do C_{max} (T_{max}) je od 2,75 do 3,25 ure. Absolutna biološka uporabnost ensitrelvirja ni bila ugotovljena.

Vpliv hrane na peroralno absorpcijo

Pri zdravih odraslih, ki so prejeli enkratni peroralni odmerek ensitrelvirja 375 mg v stanju sitosti (po visoko kaloričnem zajtrku z visoko vsebnostjo maščob), se je vrednost AUC povečala za približno 25 %, mediana T_{max} pa je bila zakasnjena z 2,50 ure (v stanju na tešče) na 6,00 ur (v stanju sitosti), vendar to ni vplivalo na C_{max} ensitrelvirja. Med stanjem sitosti in stanjem na tešče ni bilo nobene klinično pomembne razlike v izpostavljenosti ensitrelvirju, čeprav je T_{max} v stanju sitosti zakasnen v primerjavi s stanjem na tešče.

Porazdelitev

Delež vezave na humane serumske beljakovine je 97,7 % do 98,7 %.

Geometrijska sredina za volumen porazdelitve v terminalni fazi izločanja je znašala od 13,5 do 20,6 l po enkratnem peroralnem dajanju ensitrelvirja (suspenzija) 20 do 2000 mg v stanju na tešče japonskim zdravim odraslim moškim udeležencem.

Biotransformacija

Študija *in vitro* je pokazala, da je več encimov CYP, vključno s CYP3A, prispevalo k tvorbi ensitrelvir triazol N-desmetila.

Ko so ensitrelvir peroralno dajali z enkratnim odmerkom v stanju na tešče pri zdravih odraslih, so v plazmi zaznali večinoma nespremenjen ensitrelvir, klorirani presnovek ensitrelvirja pa so zaznali kot presnovek v plazmi. Manj zastopane presnovke so opazili v urinu (ensitrelvir triazol N-desmetil, ensitrelvir indazol N-desmetil in neznan presnovek 1) in v blatu (N-deindazolirana oblika ensitrelvirja, ensitrelvir triazol N-desmetil, ensitrelvir indazol N-desmetil, ensitrelvir 3-indazolinon, ensitrelvir indazol 4-Cl in še en neznan presnovek 2).

Izločanje

Večina izločanja ensitrelvirja poteka prek žolčne poti, z določenim prispevkom izločanja prek ledvic. Po peroralnem dajanju [^{14}C]-ensitrelvirja (suspenzija) v odmerku 375 mg zdravim udeležencem je bilo približno 65 % oz. 26 % ensitrelvirja zaznanega v blatu oz. urinu. Nespremenjeni ensitrelvir so večinoma zaznali v plazmi, kar je približno 90 % celotne radioaktivnosti v plazmi.

Po peroralnem dajanju ensitrelvirja enkrat dnevno s polnilnim odmerkom 375 mg na 1. dan in vzdrževalnim odmerkom 125 mg na 2. do 5. dan je geometrijska sredina za terminalni razpolovni čas izločanja na 5. dan znašala 58 ur.

Linearnost/nelinearnost

Ensitrelvir je pri zdravih odraslih prostovoljcih izkazal skoraj linearno farmakokinetiko v stanju na tešče v razponu odmerkov od 20 mg do 2000 mg (suspenzija).

Posebne populacije

V populacijski farmakokinetični analizi niso opazili nobenih klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki ensitrelvirja glede na starost (starost od 12 do 91 let), spol ali raso/etnično poreklo.

Starostniki

Izpostavljenost pri starejših udeležencih, starih ≥ 65 let, je bila primerljiva z izpostavljenostjo pri zdravih odraslih udeležencih.

Telesna masa

Pri nižji telesni masi je bil opažen trend večje izpostavljenosti, ki pa ni bil ocenjen kot klinično pomemben.

Pediatrična populacija

Farmakokinetične študije z ensitrelvirjem niso bile izvedene pri dojenčkih in otrocih, mlajših od 12 let (glejte poglavje 4.2).

Mladostniki, ki so prejeli ensitrelvir, so tehtali od 32 kg do 112 kg. Farmakokinetične analize so potrdile, da so bile izpostavljenosti ensitrelvirju pri mladostnikih primerljive z izpostavljenostmi pri odraslih.

Ledvična okvara

Farmakokinetične študije z ensitrelvirjem so bile izvedene pri bolnikih z ledvično okvaro.

V primerjavi s kontrolno skupino zdravih udeležencev brez ledvične okvare sta se $C_{\max}$ in AUC_{inf} ensitrelvirja povečala 1,32-kratno in 1,44-kratno pri bolnikih z blago ledvično okvaro, 1,33-kratno in 1,49-kratno pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro ter 1,11-kratno in 1,60-kratno pri bolnikih s hudo ledvično okvaro. Ledvična okvara nima klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko ensitrelvirja (glejte poglavje 4.2).

Jetrna okvara

Farmakokinetične študije z ensitrelvirjem so bile izvedene pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro.

V primerjavi s kontrolno skupino zdravih udeležencev brez jetrne okvare sta $C_{\max}$ in AUC_{inf} ensitrelvirja znašala 0,89- in 1,03-kratnik pri bolnikih z blago jetrno okvaro ter 0,74- in 0,87-kratnik pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro. Zato blaga ali zmerna jetrna okvara nima klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko ensitrelvirja (glejte poglavje 4.2).

Farmakokinetične študije z ensitrelvirjem niso bile izvedene pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na podlagi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za ljudi.

Na podlagi rezultatov nekliničnih študij splošne toksičnosti neželeni učinki ensitrelvirja vključujejo zmanjšano zauživanje hrane, zmanjšane parametre eritrocitov, vnetne spremembe v več organih, zmanjšano število trombocitov in bruhanje. Ugotovitve so zaznane pri 2- do 3-krat večji izpostavljenosti v primerjavi z odmerkom klinične izpostavljenosti. V 2- in 4-tedenski študiji peroralne toksičnosti pri opicah so infiltracijo vnetnih celic, predvsem mononuklearnih celic, opazili v jetrni portalni veni, žolčniku, pljučih/bronhusu pri odmerku, ki znaša 8,0-kratnik ali več odmerka klinične izpostavljenosti.

Študij rakotvornosti z ensitrelvirjem niso izvedli.

Ensitrelvir ni vplival na plodnost samcev in samic ter na zgodnji razvoj zarodkov pri podganah do odmerka, enakovrednega 8,2- do 10-kratniku odmerka klinične izpostavljenosti.

V študiji razvoja zarodka/ploda pri podganah ensitrelvir ni povzročil malformacij ali smrtnosti zarodka/ploda do odmerka, enakovrednega 6,6-kratniku odmerka klinične izpostavljenosti. Vendar so opazili slabo zauživanje hrane in nizko telesno maso pri samicah ter rahlo zaostalost v rasti ploda in visoko pogostost kratkega nadštevilnega rebra pri odmerku 1000 mg/kg/dan, enakovrednem 6,6-kratniku odmerka klinične izpostavljenosti.

V študiji razvoja zarodka/ploda pri kuncih je ensitrelvir povzročil smrt ali malformacijo zarodka/ploda s hudo toksičnostjo za mater, in sicer s stalnim dajanjem v odmerkih, enakovrednih 5,0-kratniku oziroma 7,4-kratniku odmerka klinične izpostavljenosti, v obdobju organogeneze pri kuncih. Spremembe, opažene pri odmerkih, enakovrednih 5,0-kratniku oziroma 7,4-kratniku odmerka klinične izpostavljenosti, so bile malformacije aksialnega skeleta, spremembe v povezavi z vertebralnimi malformacijami, kot so skeletne spremembe torakalnega centra, in kratek rep, ter visoka pogostost nadštevilnega rebra polne dolžine in/ali nadštevilnega ledvenega vretenca kot skeletne spremembe. Poleg tega so pri eni samici pri odmerkih, enakovrednih 5,0-kratniku odmerka klinične izpostavljenosti, opazili splav v povezavi s toksičnostjo za mater.

V študiji prenatalnega in postnatalnega razvoja ter materinske funkcije pri podganah so pri mladičih opazili zmanjšanje stopnje preživetja 4. dan po rojstvu in zaostanek v rasti pri odmerku, ki je bil 6,6-kratnik kliničnega odmerka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Manitol (E421)
Premreženi natrijev karmelozat (E468)
Hidroksipropilceluloza (E463)
Silicijev dioksid, brezvodni koloidni (E551)
Mikrokristalna celuloza (E460)
Magnezijev stearat (E470b)

6.2 Nekompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz PVC/PCTFE z aluminijasto folijo.

Škatla, ki vsebuje pretisni omot s skupno 7 tabletami.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/26/2062/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Shionogi B.V.
Herengracht 464
Amsterdam
1017 CA
Nizozemska

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR poročilo za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Zokovea 125 mg tablete
ensitrelvir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje ensitrelvirjev fumarat, ki ustreza 125 mg ensitrelvirja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Tableta

7 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Tablet ne žvečite, prelomite ali zdrobite.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

8. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**9. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

10. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

11. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/26/2062/001

12. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

13. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Zokovea 125 mg tablete

14. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

15. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Zokovea 125 mg tablete
ensitrelvir

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Shionogi in logotip podjetja

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Zokovea 125 mg tablete ensitrelvir

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Zokovea in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Zokovea
3. Kako jemati zdravilo Zokovea
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Zokovea
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Zokovea in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Zokovea vsebuje učinkovino ensitrelvir. To je zdravilo, ki pomaga v boju proti virusnim okužbam po vsem telesu. To je protivirusno zdravilo, ki se uporablja pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let in več za preprečevanje COVID-19 po izpostavljenosti virusu SARS-CoV-2, ki povzroča bolezen.

COVID-19 povzroča virus, imenovan koronavirus. Zdravilo Zokovea zaustavi razmnoževanje virusa v celicah in s tem se zaustavi razmnoževanje virusa v telesu. To lahko pomaga telesu premagati okužbo z virusom in lahko prepreči, da bi se pri vas razvila huda bolezen.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Zokovea

Ne uporabljajte zdravila Zokovea, če:

- ste alergični na ensitrelvir ali katero koli drugo sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- ste noseči;
- uporabljate katero koli od naslednjih zdravil, saj lahko njihovo jemanje skupaj z zdravilom Zokovea povzroči resne ali življenje ogrožajoče neželene učinke ali vpliva na učinkovanje zdravila Zokovea:
 - kinidin, dronedaron, ranolazin (pri neenakomernem srčnem utripu),
 - kolhicin (pri protinu),
 - pimoziid (pri hudih tiki),
 - lurasidon, kariprazin (za zdravljenje shizofrenije),
 - kветiapin (pri bipolarni motnji),
 - ticagrelor (za preprečevanje krvnih strdkov),
 - eplerenon, ivabradin, mavakamten (pri težavah s srcem),

- dihidroergotamin, ergotamin, metilergometrin (pri glavobolih),
- voklosporin (za zaviranje imunskega sistema),
- simvastatin, lomitapid in lovastatin (pri visokem holesterolu),
- finerenon (pri kronični ledvični bolezni),
- tadalafil (pri pljučni arterijski hipertenziji),
- triazolam, peroralni midazolam in daridoreksant (pri težavah s spanjem),
- venetoklaks, apalutamid, enzalutamid in mitotan (za zdravljenje raka),
- karbamazepin in fenitoin (za zdravljenje epilepsije),
- rifampicin (pri nekaterih resnih okužbah, vključno s tuberkulozo),
- lumakaftor in ivakaftor (pri cistični fibrozi),
- šentjanževka (*Hypericum perforatum*, zdravilo rastlinskega izvora za zdravljenje depresije in anksioznosti),
- terfenadin (antihistaminiki),
- naloksegol in cisaprid (pri zaprtju),
- avanafil in vardenafil (pri moški erektilni disfunkciji).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Alergijske reakcije

Alergijske reakcije, vključno s hudimi alergijskimi reakcijami (znanimi kot anafilaksija), se lahko pojavijo pri ljudeh, ki jemljejo zdravilo Zokovea – tudi po samo enem odmerku.

Bolezen jeter

Povejte zdravniku, če imate ali ste imeli bolezen jeter.

Otroci in mladostniki

Zdravila Zokovea ne dajajte otrokom, mlajšim od 12 let, ker v tej starostni skupini tega zdravila niso proučevali.

Druga zdravila in zdravilo Zokovea

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, vključno s tistimi, ki se uporabljajo za:

Krvne in srčne (kardiovaskularne) bolezni:

- neenakomeren srčni utrip, npr. dizopiramid
- visok krvni tlak, npr. amlodipin, nifedipin, felodipin, verapamil
- težave s srcem, npr. gvanfacin, riocigvat, digoksin
- visoka raven holesterola v krvi, npr. atorvastatin, rosuvastatin

Nalezljive bolezni:

- okužbe, npr. eritromicin, rifabutin (antibiotiki)
- glivične okužbe, npr. itrakonazol (antimikotiki)
- okužbo HIV, npr. maravirok, efavirenz, etravirin

Duševne bolezni:

- duševne ali razpoloženske motnje, npr. haloperidol, aripiprazol
- psihoze, npr. bromokriptin (agonisti dopaminskih receptorjev)
- stres, npr. zopiklon, parenteralni midazolam (sedativi in hipnotiki)

Vnetne bolezni:

- vnetje, npr. budezonid, ciklezonid, deksametazon, metilprednizolon (steroidi in kortikosteroidi)
- revmatoidni artritis, psoriatični artritis, ankilozirajoči spondilitis ali ulcerozni kolitis, npr. tofacitinib, metotreksat

Druge bolezni:

- huda bolečina, npr. fentanil, oksikodon, metadon, buprenorfin

- težave s pljuči, npr. salmeterol
- bolezen ledvic, npr. cinakalcet, tolvaptan
- prebavne težave, npr. aprepitant, loperamid
- prekomerno aktiven mehur, npr. tolterodin, oksibutinin
- erektilna disfunkcija (znana tudi kot impotenca), npr. sildenafil, tadalafil
- rak, npr. docetaksel, temsirolimus, gefitinib, dasatinib, erlotinib, lapatinib, bortezomib, imatinib, sunitinib, bosutinib, kabazitaksel, krizotinib, panobinostat, ponatinib, ruksolitinib, aksitinib, nilotinib, irinotekan, vinkristin, vinblastin, ibrutinib, neratinib
- avtoimunska bolezen ali presaditev organov, npr. ciklosporin, takrolimus, everolimus, sirolimus
- epilepsija (konvulzije), npr. fenobarbital, primidon
- glavoboli, npr. eletriptan
- redčenje krvi (antikoagulant), npr. varfarin, apiksaban, cilostazol, dabigatran, rivaroksaban
- benigna hiperplazija prostate, npr. alfuzosin, silodozin

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Številna zdravila medsebojno delujejo z ensitrelvirjem. **Pripravite seznam svojih zdravil**, da ga pokažete zdravniku in farmacevtu.

Ne začnite jemati novega zdravila, ne da bi o tem obvestili svojega zdravnika ali farmacevta, ki vam bosta povedala, ali je varno jemati zdravilo Zokovea skupaj z drugimi zdravili.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Zdravila Zokovea ne jemljite, če ste noseči.

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo (nadzor rojstev) med zdravljenjem z ensitrelvirjem in še dva tedna po zadnjem odmerku ensitrelvirja. Pred začetkom zdravljenja je treba izključiti nosečnost.

Kot previdnostni ukrep svojega dojenčka ne smete dojiti med jemanjem zdravila Zokovea in še 2 tedna po prenehanju jemanja zdravila Zokovea. To je zato, ker ni informacij o uporabi zdravila Zokovea pri dojenju in ker ni znano, ali zdravilo prehaja v materino mleko.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ne pričakuje se, da bi imelo zdravilo Zokovea vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zdravilo Zokovea vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

3. Kako jemati zdravilo Zokovea

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Koliko jemati

Zdravljenje traja 5 dni. Priporočeni odmerek je:

- 1. dan: vzemite 3 tablete hkrati (skupni odmerek 375 mg)

- 2., 3., 4. in 5. dan: vzemite 1 tableto na dan (125 mg)

Kako jemati

Zdravilo Zokovea je treba vzeti čim prej, v 72 urah po tesnem stiku s posameznikom, ki ima COVID-19.

Zdravilo Zokovea se lahko jemlje skupaj s hrano ali brez nje:

- Tablete pogoltnite cele z vodo.
- Tablet ne žvečite, prelomite ali zdrobite.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Zokovea, kot bi smeli

Če ste vzeli prevelik odmerek zdravila Zokovea, takoj pokličite zdravnika ali farmacevta ali pa nemudoma pojdite v najbližji oddelek nujne pomoči v bolnišnici.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Zokovea

Če pozabite vzeti odmerek, ga vzemite takoj, ko se spomnite. Če pa je že skoraj čas za naslednji odmerek, izpuščenega odmerka ne vzemite in vzemite naslednji odmerek ob predvidenem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Zokovea

Tudi če se počutite bolje, ne prenehajte jemati tega zdravila, ne da bi se o tem posvetovali z zdravnikom. Če pa se pri vas pojavijo znaki resne alergijske reakcije, kot je navedeno v poglavju 4 navodila za uporabo, morate prenehati jemati to zdravilo.

Če imate kakršna koli vprašanja o tem zdravilu, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki:

Prenehajte jemati zdravilo Zokovea in pokličite zdravnika ali pojdite na najbližji oddelek za nujno pomoč, če se pri vas pojavi kateri od naslednjih simptomov:

Znaki hude alergijske reakcije (neznana pogostnost)

- težave pri požiranju ali dihanju
- oteklost jezika, ust in obraza
- stiskanje v grlu
- hripav glas
- srbenje
- kožni izpuščaj

Drugi neželeni učinki:

Posvetujte se z zdravnikom, če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov:

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- glavobol
- driska
- slabost (navzea)

- zvišana raven določenih maščob (lipidov) v krvi, imenovanih trigliceridi

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- zvišane ravni snovi, ki nastaja v jetrih (bilirubina), v krvi
- bruhanje
- nelagodje v želodcu (trebuhu)
- prebavne motnje (dispepsija)
- kožni izpuščaj
- ekcem
- srbeč izpuščaj (urtikarija)
- srbeča koža (pruritus)

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov)

- kožna alergija kot izpuščaj, rdečina in majhne dvignjene izbokline (z zdravilom povzročen izpuščaj)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Zokovea

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli ali pretisnem omotu poleg oznake »EXP«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Zokovea

Učinkovina je ensitrelvir. Ena tableta vsebuje ensitrelvirjev fumarat, ki ustreza 125 mg ensitrelvirja.

Druge pomožne snovi so manitol (E421), premreženi natrijev karmelozat (E468), hidroksipropilceluloza (E463), brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551), mikrokristalna celuloza (E460) in magnezijev stearat (E470b).

Izgled zdravila Zokovea in vsebina pakiranja

Približno 9-milimetrске okrogle, bele do svetlo rumeno bele tablete z vtisnjenim logotipom podjetja in napisom »711« na eni strani ter napisom »125« na drugi strani.

Zdravilo Zokovea je pakirano v škatlo, ki vsebuje pretisni omot iz PVC/PCTFE s skupno 7 tabletami.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne .

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.