

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zokovea 125 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder ensitrelvir fumarsyre svarende til 125 mg ensitrelvir.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Tablet

Cirka 9 mm runde, hvide til lysegule hvide, tabletter præget på den ene side med virksomhedens logo og "711" og "125" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Zokovea er indiceret til posteksponeringsprofylakse af COVID-19 hos voksne og unge i alderen 12 år og derover.

Zokovea skal anvendes i overensstemmelse med officielle anbefalinger.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Voksne og unge i alderen 12 år og derover

Den anbefalede dosis til patienter i alderen 12 år og derover er 375 mg ensitrelvir oralt én gang dagligt på dag 1 og 125 mg én gang dagligt fra dag 2 til 5, i alt 5 dage.

Det anbefales, at administration påbegyndes så hurtigt som muligt og inden for 72 timer efter tæt kontakt med en person, der har en SARS-CoV-2-infektion (se pkt. 5.1).

Glemte doser

I tilfælde af en glemt dosis skal patienten tage den så hurtigt som muligt og genoptage den normale doseringsplan. Hvis det næsten er tid til næste dosis, skal patienten ikke tage den glemte dosis men i stedet tage den næste dosis på det normalt planlagte tidspunkt. Patienten må ikke tage en dobbeltdosis for at kompensere for en glemt dosis.

Særlige populationer

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion. Zokovea anbefales ikke til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter i alderen 65 år eller derover (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning af Zokovea hos børn under 12 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Til oral anvendelse.

Dette lægemiddel kan tages med eller uden mad (se pkt. 5.2). Tabletterne bør sluges hele med vand og må ikke tygges, knækkes eller knuses.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Gravide kvinder (se pkt. 4.4 og 4.6).

Lægemidler, der er anført nedenfor, er eksempler og ikke en omfattende liste over alle mulige lægemidler, der er kontraindicerede med ensitrelvir.

Lægemidler, der i høj grad er afhængige af CYP3A for clearance, og for hvilke forhøjede plasmakoncentrationer er forbundet med alvorlige og/eller livstruende reaktioner:

- Antianginal: ranolazin
- Antiarytmika: dronedaron, quinidin
- Midler mod cancer: venetoclax (ved initialdosis og under optrapningsfasen hos patienter med kronisk lymfatisk leukæmi/småcellet lymfocytært lymfom)
- Midler mod urinsyreigt: colchicin (hos patienter med nedsat nyre- og/eller leverfunktion)
- Antihistaminer: terfenadin
- Antipsykotika: lurasidon, pimozid, quetiapin
- Antitrombotiske midler: ticagrelor
- Kardiovaskulære lægemidler: eplerenon, ivabradin
- Kardiell myosinhæmmer: mavacamten (hos patienter med CYP2C19-fænotype, der er en dårlig metabolisator, eller ikke-fastlagt CYP2C19-fænotype)
- Ergotderivater: dihydroergotamin, ergotamin, methylergometrin
- GI-motilitetsstimulerende midler: cisaprid
- Immunsuppressiva: voclosporin
- Lipidmodificerende midler: simvastatin, oral lovastatin, lomitapid
- Mineralokortikoid-receptorantagonister: finerenon
- Neuropsykiatriske midler: cariprazin
- Opioidantagonister: naloxegol
- PDE5-hæmmere: avanafil, tadalafil ved anvendelse mod pulmonal arteriel hypertension (PAH), vardenafil
- Sedativa/hypnotika: daridorexant, oral midazolam, triazolam

På grund af ensitrelvirs lange halveringstid og en tidsafhængig mekanisme kan den enzymhæmmende virkning på CYP3A opretholdes i 1-2 uger efter behandling med ensitrelvir.

Lægemidler, der er potente CYP3A-induktorer, hvor signifikant reducerede plasmakoncentrationer af ensitrelvir kan være forbundet med potentielt fald i virologisk respons og potentiel resistens:

- Antibiotika: rifampicin
- Midler mod cancer: apalutamid, enzalutamid, mitotan

- Antikonvulsiva: carbamazepin, phenytoin
- Cystisk fibrose transmembran konduktansregulator (CFTR) potentiator: lumacaftor/ivacaftor
- Naturlægemidler: Perikon (*Hypericum perforatum*)

Zokovea bør ikke påbegyndes umiddelbart efter seponering af potente CYP3A-induktorer på grund af den forsinkede ophørseffekt af den nyligt seponerede CYP3A-induktor (se pkt. 4.5).

En tværfaglig tilgang (f.eks. involvering af læger og specialister i klinisk farmakologi) bør overvejes for at fastlægge det hensigtsmæssige tidspunkt for påbegyndelse af Zokovea under hensyntagen til den forsinkede ophørseffekt af den nyligt seponerede CYP3A-induktor samt behovet for at påbegynde Zokovea inden for 72 timer efter tæt kontakt med en person, der har SARS-CoV-2 infektion (se pkt. 4.2).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal anvende effektiv kontraception. Graviditet skal udelukkes inden start af behandling (se pkt. 4.3 og 4.6).

Interaktion med andre lægemidler

Da ensitrelvir kan interagere med CYP3A-induktorer eller lægemidler, der er substrater for CYP3A, P-gp eller BCRP, bør samtidig behandling med andre lægemidler evalueres omhyggeligt, ved ordination af Zokovea (se pkt. 4.3 og 4.5).

Overfølsomhedsreaktioner

Der er rapporteret om anafylaksi og anafylaktisk shock med ensitrelvir (se pkt. 4.8). Hvis der forekommer tegn og symptomer på klinisk signifikant anafylaksi, skal behandlingen straks afbrydes, og passende medicinering og/eller understøttende behandling skal påbegyndes.

Svært nedsat leverfunktion

Der foreligger ingen farmakokinetiske og kliniske data for patienter med svært nedsat leverfunktion. Zokovea anbefales derfor ikke til brug hos patienter med svært nedsat leverfunktion.

Hjælpestoffer med kendt effekt

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Virkning af andre lægemidler på ensitrelvir

Ensitrelvir er et CYP3A-, P-gp- og BCRP-substrat.

CYP-induktion

Den stærke CYP3A--induktor carbamazepin (100 mg to gange dagligt [dag 1 til 3], 200 mg to gange dagligt [dag 4 til 6], 300 mg to gange dagligt [dag 7 til 18]) reducerede AUC for ensitrelvir med 46 %.

Virkingen af en moderat induktor forventes at være mindre, men en klinisk relevant effekt kan ikke udelukkes.

Samtidig administration af ensitrelvir med lægemidler, der inducerer CYP3A, kan dermed reducere plasmakoncentrationen af ensitrelvir og reducere dens terapeutiske virkning.

Samtidig brug af potente CYP3A-induktorer med ensitrelvir er kontraindiceret (se pkt. 4.3), og samtidig brug af moderate CYP3A-induktorer med ensitrelvir anbefales ikke, men hvis det er nødvendigt, skal den ordinerende læge være opmærksom på, at det kan føre til en reduceret eksponering for ensitrelvir og et muligt tab af virologisk respons.

CYP-hæmning

Den stærke CYP3A4-hæmmer itraconazol (200 mg to gange dagligt på dag 1 og derefter 200 mg én gang dagligt) øgede AUC for ensitrelvir 1,31 gange. Dette anses ikke for at være klinisk relevant, og ensitrelvir kan anvendes med CYP3A-hæmmere. Da itraconazol også er en P-gp- og BCRP-hæmmer, kan ensitrelvir også anvendes med hæmmere af disse transportører.

Virkning af ensitrelvir på andre lægemidler

Ensitrelvir er en stærk CYP3A4 -hæmmer.

CYP3A4 -substrater

Zokovea er en stærk CYP3A-hæmmer, da ensitrelvir 375/125 mg øgede $C_{\max}$ og AUC for midazolam med henholdsvis 2,80 og 6,77 gange og øger plasmakoncentrationerne af lægemidler, der primært metaboliseres af CYP3A. Samtidig administration af ensitrelvir med lægemidler, der er meget afhængige af CYP3A for clearance, og for hvilke forhøjede plasmakoncentrationer er forbundet med alvorlige og/eller livstruende hændelser, er kontraindiceret (se pkt. 4.3). Samtidig administration af andre CYP3A-substrater, der kan føre til potentielt signifikante interaktioner (se tabel 1), bør kun overvejes, hvis fordelene opvejer risikoen.

P-glykoproteinsubstrater

Ensitrelvir (500 mg enkelt dosis) øgede $C_{\max}$ og $AUC_{0-\infty}$ for P-gp-substrat digoxin 2,17 og 1,31 gange, og ensitrelvir er derfor en hæmmer af P-gp. Der bør udvises forsigtighed i tilfælde af samtidig behandling med følsomme P-gp-substrater med et smalt terapeutisk indeks (f.eks. digoxin, dabigatran). Der bør udføres nøje lægemiddellovervågning for sikkerhed og effekt, og dosen kan justeres i overensstemmelse hermed.

BCRP-substrater

Ensitrelvir (500 mg enkelt dosis) øgede $C_{\max}$ og $AUC_{0-\infty}$ for BCRP-substrat rosuvastatin 1,97 og 1,65 gange, og ensitrelvir er derfor en hæmmer af BCRP. Der bør udvises forsigtighed i tilfælde af samtidig behandling med følsomme BCRP-substrater med et smalt terapeutisk indeks.

OAT3-substrater

Baseret på *in vitro*-studier er der et potentiale for, at ensitrelvir hæmmer OAT3 ved klinisk relevante koncentrationer. Der er ikke udført et *in vivo*-studie. Der bør udvises forsigtighed, når OAT3-substrater med et smalt terapeutisk indeks (f.eks. methotrexat) gives samtidigt.

Orale kontraceptiva

Virkningerne af den kliniske dosis af ensitrelvir på PK af kombinerede orale kontraceptiva (ethynylestradiol og drospirenon) blev undersøgt. Ensitrelvir påvirkede ikke PK for ethynylestradiol og øgede AUC for drospirenon 1,81 gange. Dette anses ikke for klinisk relevant.

Kortikosteroider

Virkningen af ensitrelvir (750 mg på dag 1 og 250 mg på dag 2 til 5) på farmakokinetikken af dexamethason og prednisolon (begge CYP3A4-substrater) blev undersøgt. Eksponeringen af dexamethason øgedes ved samtidig administration af ensitrelvir, og denne effekt aftog over tid efter den sidste dosis ensitrelvir. $C_{\max}$ og $AUC_{0-\infty}$ for dexamethason på dag 5 steg 1,47 gange og 3,47 gange, dem på dag 9 steg 1,24 og 2,38 gange, og dem på dag 14 (10. dag efter den sidste ensitrelvir-dosis) steg 1,17 gange og 1,58 gange sammenlignet med dem efter enkelt-dosis administration af dexamethason alene. Der bør udvises forsigtighed i tilfælde af samtidig behandling med

dexamethason. Administration af ensitrelvir havde ingen klinisk betydningsfuld effekt på farmakokinetikken af prednisolon.

Substrater af CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 eller CYP2C19

In-vitro-studier med ensitrelvir viste hæmmende virkninger på CYP2C8 og induktive virkninger på CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19. Der er ikke udført nogen *in-vivo*-studier. Ensitrelvir kan reducere eksponeringen for substrater af CYP2B6 (f.eks. bupropion), CYP2C9 (f.eks. S-warfarin) og CYP2C19 (f.eks. omeprazol). Derudover kan ensitrelvir enten øge eller reducere eksponeringen for substrater af CYP2C8 (f.eks. repaglinid).

Lægemidler anført i tabel 1 er vejledende og udgør ikke en omfattende liste over alle mulige lægemidler, der er kontraindicerede, eller som kan interagere med ensitrelvir.

Tabel 1. Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Lægemiddelklasse	Lægemiddel inden for klasse (AUC-ændring, C_{max}-ændring)	Kliniske kommentarer
Alfa ₁ -adrenoreceptorantagonist	↑ Alfuzosin	Samtidig brug med ensitrelvir anbefales ikke, da det kan øge niveauet af alfuzosin i blodet.
Alfa-adrenerg receptorantagonist	↑ Silodosin	Samtidig brug med ensitrelvir anbefales ikke, da det kan øge niveauet af silodosin i blodet.
Analgetika (narkotisk)	↑ Buprenorphin ↑ Fentanyl ↑ Metadon ↑ Oxycodon	Ensitrelvir hæmmer CYP3A og forventes derfor at øge plasmakoncentrationerne af disse narkotiske analgetika. Hvis samtidig brug med ensitrelvir er nødvendig, bør en dosisreduktion af disse narkotiske analgetika overvejes, og terapeutiske virkninger og bivirkninger bør monitoreres nøje (herunder respirationsdepression). Se det individuelle produktresumé for yderligere oplysninger.
Antianginal	↑ Ranolazin	Samtidig administration resulterer sandsynligvis i øgede plasmakoncentrationer af ranolazin og er derfor kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Antiarytmika	↑ Dronedaron ↑ Quinidin	Samtidig administration resulterer sandsynligvis i øgede plasmakoncentrationer af dronedaron og quinidin og er derfor kontraindiceret (se pkt. 4.3).
	↑ Disopyramid	Ensitrelvir kan øge plasmakoncentrationerne af disopyramid, hvilket kan resultere i en øget risiko for bivirkninger såsom hjertearytmier. Der skal udvises forsigtighed, og monitorering af terapeutisk koncentration anbefales for disopyramid, hvis tilgængelig.

Tabel 1. Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Lægemiddelklasse	Lægemiddel inden for klasse (AUC-ændring, C_{max}-ændring)	Kliniske kommentarer
Antibiotika	↑ Erythromycin	Ensirelvir hæmmer CYP3A og forventes derfor at øge plasmakoncentrationerne af erythromycin. Omhyggelig monitorering af terapeutiske virkninger og bivirkninger anbefales, når erythromycin administreres samtidig med ensirelvir.
Lægemidler mod cancer	↑ Apalutamid	Samtidig administration er kontraindiceret på grund af potentielt fald i virologisk respons for ensirelvir, da apalutamid er en moderat til stærk CYP3A4-induktor (se pkt. 4.3). Derudover kan ensirelvir øge plasmakoncentrationer af apalutamid, som potentielt kan medføre alvorlige bivirkninger, inklusive anfald.
	↑ Neratinib	Ensirelvir kan øge plasmakoncentrationer af neratinib. Derfor anbefales samtidig administration af neratinib med ensirelvir ikke. Der henvises til produktresuméet for neratinib for yderligere oplysninger.
	Enzalutamid	Enzalutamid er en stærk CYP3A4-induktor, og samtidig administration er kontraindiceret på grund af potentielt fald i virologisk respons (se pkt. 4.3).

Tabel 1. Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Lægemiddelklasse	Lægemiddel inden for klasse (AUC-ændring, C_{max}-ændring)	Kliniske kommentarer
Lægemidler mod cancer	↑ Axitinib ↑ Bortezomib ↑ Bosutinib ↑ Cabazitaxel ↑ Crizotinib ↑ Dasatinib ↑ Docetaxel ↑ Erlotinib ↑ Gefitinib ↑ Imatinib ↑ Irinotecan ↑ Lapatinib ↑ Nilotinib ↑ Panobinostat ↑ Ponatinib ↑ Ruxolitinib ↑ Sunitinib ↑ Temsirolimus	Ensitrelevir kan øge plasmakoncentrationerne, hvilket resulterer i en potentiel øget forekomst af bivirkninger. Der henvises til de individuelle produktresuméer for yderligere oplysninger.
	Mitotan	Samtidig administration er kontraindiceret på grund af potentielt fald i virologisk respons (se pkt. 4.3).
	↑ Ibrutinib	Plasmakoncentrationer af ibrutinib kan øges på grund af ensitrelevirs hæmning af CYP3A, hvilket resulterer i øget risiko for toksicitet, herunder risiko for tumorlysesyndrom. Samtidig administration af ibrutinib og ensitrelevir bør undgås. Hvis fordelene anses for at opveje risikoen, og ensitrelevir skal anvendes, reduceres ibrutinib-dosen til 140 mg og patienten overvåges nøje for toksicitet.

Tabel 1. Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Lægemiddelklasse	Lægemiddel inden for klasse (AUC-ændring, C_{max}-ændring)	Kliniske kommentarer
	↑ Venetoclax	Plasmakoncentrationerne kan øges på grund af ensitrelvirs hæmning af CYP3A, hvilket resulterer i øget risiko for tumorlysesyndrom ved dosisinitiering og under optrappingsfasen og er derfor kontraindiceret (se pkt. 4.3). For patienter, der har afsluttet optrappingsfasen og har en stabil daglig dosis venetoclax, skal venetoclax-dosen reduceres til 100 mg eller mindre (eller med mindst 75 %, hvis dosis allerede er justeret af andre årsager), når det anvendes sammen med stærke CYP3A-hæmmere.
	↑ Ivosidenib	Ensitrelvir kan øge plasmakoncentrationerne af ivosidenib, hvilket kan øge risikoen for toksicitet, herunder risikoen for alvorlige bivirkninger såsom forlængelse af QT-interval. Ivosidenib er også en CYP3A-induktor, og dette kan føre til en reduceret eksponering for ensitrelvir og potentielt fald i virologisk respons. Samtidig administration bør undgås (se produktresuméet for ivosidenib for yderligere oplysninger).
	↑ Vincristin ↑ Vinblastin	Plasmakoncentrationer kan blive øget, når administreret samtidig med ensitrelvir, hvilket potentielt kan medføre øget forekomst af bivirkninger.

Tabel 1. Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Lægemiddelklasse	Lægemiddel inden for klasse (AUC-ændring, C_{max}-ændring)	Kliniske kommentarer
Antikoagulantia	↑ Apixaban	Kombinerede P-gp og stærke CYP3A4-hæmmere øger niveauerne af apixaban i blodet og øger risikoen for blødning. Doseringsanbefalinger for samtidig administration af apixaban med ensitrelvir afhænger af apixabandosen. Ved apixabandoser på 5 mg eller 10 mg to gange dagligt reduceres apixabandosen med 50 %. Hos patienter, som allerede tager apixaban 2,5 mg to gange dagligt, skal samtidig administration med ensitrelvir undgås.
	↑ Cilostazol	Plasmakoncentrationer af cilostazol kan blive øget på grund af CYP3A-hæmning forårsaget af ensitrelvir. Dosisjustering af cilostazol anbefales. Se produktresuméet for cilostazol for yderligere oplysninger.
	↑ Warfarin	Det anbefales, at antikoagulationsparametre monitoreres, når warfarin administreres samtidig med ensitrelvir.
	↑ Dabigatran	Samtidig administration af ensitrelvir forventes at øge dabigatrankoncentrationerne (på grund af hæmning af P-gp), hvilket resulterer i øget risiko for blødning. Reducer dosis af dabigatran eller undgå samtidig brug.
	↑ Rivaroxaban	Hæmning af CYP3A og P-gp medfører øgede plasmaniveau og farmakodynamisk virkning af rivaroxaban, hvilket kan medføre en øget risiko for blødning. Derfor ensitrelvir ikke anvendes hos patienter, som får rivaroxaban.

Tabel 1. Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Lægemiddelklasse	Lægemiddel inden for klasse (AUC-ændring, C_{max}-ændring)	Kliniske kommentarer
Antikonvulsiva	Carbamazepin	Carbamazepin sænker AUC og C _{max} for ensitrelvir med op til henholdsvis 46 % og 38 %. Carbamazepin er en stærk CYP3A4-induktor, og samtidig administration er kontraindiceret på grund af potentielt fald i virologisk respons (se pkt. 4.3).
	Phenytoin	Phenytoin er en stærk CYP3A4-induktor, og samtidig administration er kontraindiceret på grund af potentielt fald i virologisk respons (se pkt. 4.3).
	Phenobarbital Primidon	Phenobarbital og primidon er moderate CYP3A4-induktorer, og dette kan føre til en reduceret eksponering for ensitrelvir og potentielt fald i virologisk respons.
Antimykoyika	↑ Itraconazol	Itraconazol er en stærk CYP3A4-hæmmer og øger AUC og C _{max} for ensitrelvir med henholdsvis 31 % og 24 %, hvilket ikke anses for at være klinisk relevant. Ensitrelvir hæmmer CYP3A og forventes derfor at øge plasmakoncentrationerne af itraconazol. Omhyggelig monitorering af terapeutiske virkninger og bivirkninger anbefales, når itraconazol administreres samtidig med ensitrelvir.
Midler mod urinsyreigt	↑ Colchicin	Koncentrationer af colchicin forventes at stige, når administreret samtidig med ensitrelvir på grund af CYP3A4-hæmning. Samtidig administration er kontraindiceret hos patienter med nedsat nyre- og/eller leverfunktion på grund af risikoen for alvorlige og/eller livstruende reaktioner (se pkt. 4.3). Se produktresuméet for colchicin for patienter med normal nyrefunktion.

Tabel 1. Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Lægemiddelklasse	Lægemiddel inden for klasse (AUC-ændring, C_{max}-ændring)	Kliniske kommentarer
Antihistamin	↑ Terfenadin	Øgede plasmakoncentrationer af terfenadin, hvilket medfører en øget risiko for alvorlige arytmier på grund af dette middel. Samtidig brug med ensitrelvir er derfor kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Antimykobakterielle midler	Rifampicin	Rifampicin er en stærk CYP3A4-induktor, og samtidig administration er kontraindiceret på grund af potentielt fald i virologisk respons (se pkt. 4.3).
	↑ Rifabutin	En stigning i rifabutineksponering forventes på grund af ensitrelvirs hæmning af CYP3A.
Antipsykotika	↑ Lurasidon ↑ Pimozid ↑ Quetiapin	Samtidig administration vil sandsynligvis resultere i øgede plasmakoncentrationer af lurasidon, pimozid, og quetiapin, og er derfor kontraindiceret (se pkt. 4.3).
	↑ Aripiprazol	Dosisjustering af aripiprazol anbefales, da ensitrelvir forventes at øge plasmakoncentrationerne af aripiprazol på grund af CYP3A-hæmning. Se produktresuméer for aripiprazol for yderligere information.
	↑ Haloperidol	Ensitrelvir hæmmer CYP3A og forventes derfor at øge plasmakoncentrationerne af haloperidol.
Antitrombotiske midler	↑ Ticagrelor	Samtidig administration er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Beta-adrenoceptoragonister (langtidsvirkende)	↑ Salmeterol	Ensitrelvir hæmmer CYP3A og som følge heraf forventes en udtalt stigning i plasmakoncentrationerne af salmeterol, hvilket resulterer i øget risiko for kardiovaskulære bivirkninger forbundet med salmeterol, herunder QT-forlængelse, palpitationer og sinustakykardi. Samtidig brug af ensitrelvir skal derfor undgås.

Tabel 1. Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Lægemiddelklasse	Lægemiddel inden for klasse (AUC-ændring, C_{max}-ændring)	Kliniske kommentarer
Calciumkanalblokkere	↑ Amlodipin ↑ Felodipin ↑ Nifedipin ↑ Verapamil	Ensitrelvir hæmmer CYP3A og forventes derfor at øge plasmakoncentrationerne af calciumkanalantagonister. Ved samtidig administration skal patienter overvåges nøje for terapeutiske virkninger og bivirkninger. Se produktresuméer for individuelle calciumkanalantagonister for yderligere oplysninger.
Hjerteglykosider	↑ Digoxin (31 %, 117 %)	Denne interaktion skyldes ensitrelvirs modifikation af P-gp-medieret digoxinudstrømning. Monitorér digoxinniveauer, hvis det er muligt, og sikkerhed og effekt af digoxin.
Kardiovaskulære lægemidler	↑ Eplerenon ↑ Ivabradin	Samtidig administration er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
	↑ Guanfacin	Ensitrelvir hæmmer CYP3A og forventes derfor at øge plasmakoncentrationerne af guanfacin. Dosisjustering anbefales. Se produktresuméet for guanfacin.
	↑ Mavacamten	Samtidig administration hos patienter med CYP2C19-fænotype med dårlig metabolisme eller ubestemt CYP2C19-fænotype er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
	↑ Riociguat	Plasmakoncentrationerne kan øges på grund af ensitrelvirs hæmning af CYP3A og P-gp. Samtidig administration af riociguat og ensitrelvir anbefales ikke.
Kortikosteroider	↑ Budesonid ↑ Ciclesonid ↑ Dexamethason (247 %, 47 %) ↑ Methylprednisolon	Ensitrelvir hæmmer CYP3A og øger plasmakoncentrationerne af dexamethason. Det forventes også at øge plasmakoncentrationerne af budesonid, ciclesonid, og methylprednisolon. Der bør udvises forsigtighed i tilfælde af samtidig brug. Der henvises til de individuelle produktresuméer.

Tabel 1. Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Lægemiddelklasse	Lægemiddel inden for klasse (AUC-ændring, C_{max}-ændring)	Kliniske kommentarer
Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator potentiatorer	Lumacaftor/ivacaftor	Lumacaftor/ivacaftor er en stærk CYP3A4-induktor, og samtidig administration er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel	↑ Methotrexat	Ensirelvir kan hæmme OAT3 og forventes derfor at øge plasmakoncentrationerne af methotrexat. Der bør udvises forsigtighed i tilfælde af samtidig behandling.
Dopaminagonister	↑ Bromocriptin	Ensirelvir hæmmer CYP3A og forventes derfor at øge plasmakoncentrationerne af bromocriptin.
Ergotderivater	↑ Dihydroergotamin ↑ Ergotamin ↑ Methylergometrin	Samtidig administration er kontraindiceret på grund af risikoen for akut ergottoksicitet karakteriseret ved vasospasme og iskæmi i ekstremiteterne og andet væv, herunder centralnervesystemet (se pkt. 4.3).
Gastrointestinale lægemidler	↑ Aprepitant ↑ Loperamid	Ensirelvir hæmmer CYP3A og forventes derfor at øge plasmakoncentrationerne af aprepitant og loperamid.
GI-motilitetsmiddel	↑ Cisaprid	Ensirelvir kan øge plasmakoncentrationer af cisaprid og derved øge risikoen for alvorlige arytmier på grund af dette middel. Samtidig brug med ensirelvir er derfor kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Naturlægemidler (mod depression)	Perikon	Naturpræparater, der indeholder perikon (<i>Hypericum perforatum</i>) øger risikoen for reducerede plasmakoncentrationer og reducerede kliniskeffekt af ensirelvir, og derfor er samtidig brug af ensirelvir kontraindiceret (se pkt. 4.3).
HIV CCR5-antagonist	↑ Maraviroc	Ensirelvir forventes at øge plasmaniveauerne af maraviroc som følge af CYP3A4-hæmning. Se produktresuméet for maraviroc for yderligere oplysninger.

Tabel 1. Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Lægemiddelklasse	Lægemiddel inden for klasse (AUC-ændring, C_{max}-ændring)	Kliniske kommentarer
HIV non-nukleosid revers transkriptasehæmmere	Efavirenz Etravirin	Efavirenz og etravirin er moderate CYP3A-induktorer, og dette kan føre til en reduceret eksponering for ensitrelvir og potentielt fald i virologisk respons.
HMG-CoA reductasehæmmere (statiner)	↑ Lovastatin ↑ Simvastatin	Samtidig administration er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
	↑ Atorvastatin	Ensitrelvir hæmmer CYP3A og forventes derfor at øge plasmakoncentrationerne af atorvastatin (se produktresuméet for atorvastatin).
	↑ Rosuvastatin (65 %, 97 %)	Ensitrelvir hæmmer BCRP og øger plasmakoncentrationerne af rosuvastatin (se produktresuméet for rosuvastatin).
Hyperparathyreoidismemedicin	↑ Cinacalcet	Ensitrelvir hæmmer CYP3A og forventes derfor at øge plasmakoncentrationerne af cinacalcet. Dosisjustering kan være nødvendig.
Immunsuppressiva	↑ Voclosporin	Samtidig administration er kontraindiceret på grund af risikoen for akut og/eller kronisk nefrotoksicitet (se pkt. 4.3).
	Calcineurinhæmmere: ↑ Cyclosporin ↑ Tacrolimus	Ensitrelvir hæmmer CYP3A og forventes derfor at øge plasmakoncentrationerne af cyclosporin og tacrolimus. Denne samtidige administration bør kun overvejes ved tæt og regelmæssig monitorering af det immunsuppressive lægemiddel i blodet, for at reducere dosis af det immunsuppressive lægemiddel i overensstemmelse med de seneste retningslinjer og for at undgå overeksponering og deraf øget forekomst af alvorlige bivirkninger pga. immunsuppressiva. Det er vigtigt, at den tætte og regelmæssige monitorering ikke kun udføres under samtidig administration med ensitrelvir, men også fortsættes efter behandlingen med ensitrelvir.

Tabel 1. Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Lægemiddelklasse	Lægemiddel inden for klasse (AUC-ændring, C_{max}-ændring)	Kliniske kommentarer
	↑ Everolimus ↑ Sirolimus	Ensitreivir hæmmer CYP3A og forventes derfor at øge plasmakoncentrationerne af everolimus og sirolimus. Denne samtidige administration bør kun overvejes ved tæt og regelmæssig monitorering af det immunsuppressive lægemiddel i blodet, for at reducere dosis af det immunsuppressive lægemiddel i overensstemmelse med de seneste retningslinjer og for at undgå overeksponering og deraf øget forekomst af alvorlige bivirkninger pga. immunsuppressiva. Det er vigtigt, at den tætte og regelmæssige monitorering ikke kun udføres under samtidig administration med ensitreivir, men også fortsættes efter behandlingen med ensitreivir.
Janus kinase (JAK)-hæmmere	↑ Tofacitinib	Ensitreivir hæmmer CYP3A og forventes derfor at øge plasmakoncentrationerne af tofacitinib. Dosisjustering af tofacitinib anbefales. Se produktresuméet for tofacitinib for yderligere oplysninger.
Mikrosomal triglyceridoverførselsprotein (MTTP)-hæmmere	↑ Lomitapid	Ensitreivir hæmmer CYP3A og forventes derfor at øge plasmakoncentrationerne af lomitapid. Samtidig administration er kontraindiceret på grund af risikoen for hepatotoksicitet (se pkt. 4.3).
Lægemidler mod migræne	↑ Eletriptan	Ensitreivir hæmmer CYP3A og forventes derfor at øge plasmakoncentrationerne af eletriptan. Ensitreivir bør ikke anvendes med eletriptan.
Mineralokortikoidreceptorantagonister	↑ Finerenon	Samtidig administration er kontraindiceret på grund af risikoen for alvorlige bivirkninger, herunder hyperkaliæmi, hypotension og hyponatræmi (se pkt. 4.3).

Tabel 1. Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Lægemiddelklasse	Lægemiddel inden for klasse (AUC-ændring, C_{max}-ændring)	Kliniske kommentarer
Neuropsykiatriske midler	↑ Cariprazin	Samtidig administration er kontraindiceret på grund af øget plasmaeksposering for cariprazin og dets aktive metabolitter (se pkt. 4.3).
Opioide antagonist	↑ Naloxegol	Samtidig administration er kontraindiceret på grund af potentialet for symptomer forbundet med seponering af opioid (se pkt. 4.3).
PDE5-hæmmere mod pulmonal arteriel hypertension	↑ Tadalafil	Ensitrelvir hæmmer CYP3A og forventes derfor at øge plasmakoncentrationerne af tadalafil. Samtidig administration er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
PDE5-hæmmere mod erektil dysfunktion	↑ Avanafil ↑ Sildenafil ↑ Tadalafil ↑ Vardenafil	Ensitrelvir hæmmer CYP3A og forventes derfor at øge plasmakoncentrationerne af avanafil, sildenafil, tadalafil og vardenafil. Samtidig administration med avanafil og vardenafil er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Sedativa	↑ Triazolam	Samtidig administration er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Sedativa/hypnotika	↑ Daridorexant	Samtidig administration er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
	↑ Zopiclon	Ensitrelvir hæmmer CYP3A og forventes derfor at øge plasmakoncentrationerne af zopiclon. Dosisjusteringer kan være nødvendige.
	↑ Oral midazolam (577 %, 180 %)	Ensitrelvir hæmmer CYP3A og øger derfor plasmakoncentrationerne af midazolam. Samtidig administration af oral midazolam er kontraindiceret (se pkt. 4.3). Der bør udvises forsigtighed i tilfælde af samtidig administration med parenteral midazolam.

Tabel 1. Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Lægemiddelklasse	Lægemiddel inden for klasse (AUC-ændring, C_{max}-ændring)	Kliniske kommentarer
Selektive vasopressin V2-receptorantagonister	↑ Tolvaptan	Ensitrelvir hæmmer CYP3A og forventes derfor at øge plasmakoncentrationerne af tolvaptan. Dosisreduktion af tolvaptan anbefales for patienter. Der henvises til produktresuméet for tolvaptan for yderligere oplysninger.
Urologiske lægemidler	↑ Oxybutynin	Ensitrelvir hæmmer CYP3A og forventes derfor at øge plasmakoncentrationerne af oxybutynin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder, der er fertile/prævention hos mænd og kvinder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandling med ensitrelvir og i 2 uger efter den sidste dosis ensitrelvir (se pkt. 5.2 og 5.3). Graviditet skal udelukkes, før behandling påbegyndes.

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af ensitrelvir til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Ensitrelvir er kontraindiceret under graviditet (se pkt. 4.3).

Amning

Det er ukendt, om ensitrelvir udskilles i human mælk. Et ikke-klinisk studie hos rotter har vist, at ensitrelvir udskilles i mælk (se pkt. 5.3). En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes. Amning anbefales derfor ikke under behandling og i 2 uger efter den sidste dosis ensitrelvir (se pkt. 5.2).

Fertilitet

Effekten af ensitrelvir på fertiliteten hos mennesker er ikke blevet undersøgt. Baseret på data fra dyreforsøg er der ingen evidens for, at ensitrelvir har en effekt på mænds eller kvinders fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Zokovea påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

De mest almindelige bivirkninger er hypertriglyceridæmi (5,4 %), hovedpine (2,7 %), diarré (1,9 %) og kvalme (1,1 %)

De mest alvorlige bivirkninger er anafylakse og anafylaktisk shock (hyppighed ikke kendt).

Liste over bivirkninger i tabelform

Lægemidletssikkerhedsprofil er baseret på bivirkninger rapporteret i kliniske studier og spontane indberetninger. Bivirkningerne i tabel 2 nedenfor er anført efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppigheder defineres som følger: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); ikke kendt (hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 2. Bivirkninger

	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Hyppighed ikke kendt*
Immunsystemet					Anafylaksi, anafylaktisk shock
Metabolisme og ernæring		Hypertriglyceridæmi	Dyslipidæmi		
Lever og galdeveje			Hyperbilirubinæmi		
Nervesystemet		Hovedpine			
Mave-tarm-kanalen		Diarré Kvalme	Opkastning Maveubehag Dyspepsi		
Hud og subkutane væv			Udslæt Eksem Nældefeber Kløe	Lægemiddeludslæt	

*Data efter markedsføring

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via: det nationale rapporteringssystem, der er anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der findes ingen specifik antidot mod Zokovea. I tilfælde af overdosering skal generelle støtteforanstaltninger iværksættes baseret på patientens tegn og symptomer.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antivirale midler til systemisk brug, proteasehæmmere, ATC-kode: J05AE16.

Virkningsmekanisme

Ensitrelvir hæmmer selektivt SARS-CoV-2 3C-lignende (3CL) protease, et essentielt enzym til processeringen af polyproteinet kodet af SARS-CoV-2-genet, som derved hæmmer SARS-CoV-2-replikation. Den 50 % hæmmende koncentration (IC_{50}) af ensitrelvir for SARS-CoV-2 3CL-proteaseaktivitet var 0,0132 $\mu\text{mol/l}$.

Antiviral aktivitet

Ensitreivirs antivirale aktivitet over for kliniske isolater af SARS-CoV-2, herunder virusstammer med mutationer i spikeproteinet, såsom 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) og Omicron (B.1.1.529) stamme blev vurderet ved hjælp af VeroE6/TMPRSS2-celler. Den 50 % effektive koncentration (EC_{50}) af ensitreivir for SARS-CoV-2 lå fra 0,20 til 0,99 $\mu\text{mol/l}$.

Aminosyresubstitutioner af D48G, M49L, P52S, S144A og M49L/S144A af SARS-CoV-2 nsp5-regionen blev identificeret efter viruspassage ved tilstedeværelse af ensitreivir *in vitro*. Ændringsværdierne for ensitreivir i forhold til rekombinant SARS-CoV-2, der bærer D48G, M49L, P52S, S144A og M49L/S144A var henholdsvis 4,3; 17; 3,7; 9,2 og 100 gange.

I studie 2206T1331 havde i alt 51 deltagere de tilgængelige nsp5-sekvensdata efter dosering ud af 243 deltagere med en positiv PCR post-dosis (centrallaboratorium) i ensitreivir-gruppen af mITT-populationen, 1.030 deltagere. Ud af 51 deltagere blev ensitreivir TEAAS'er i nsp5 detekteret hos 19 deltagere: M49L hos 10 deltagere, T25A hos 4 deltagere, M49I hos 3 deltagere og P52S hos 3 deltagere (inklusive 1 deltager med M49L og T25A).

Ændringsværdier for ensitreivir sammenlignet med rekombinant SARS-CoV-2 med T25A-, M49I-, M49L- og P52S-substitutionerne var henholdsvis 14,4, 5,3, 17 og 3,7.

Definition af ensitreivir TEAAS: Aminosyresubstitution bekræftet hos ≥ 3 deltagere, der oplever aminosyresubstitutioner opstået under behandling med en mutationshyppighed ≥ 15 % og $\geq 2,5$ gange (i forhold til placebo) hos andelen af deltagere med aminosyresubstitution opstået under behandling med mutationshyppighed ≥ 15 % i en af ensitreivirgrupperne i ITT-populationen.

Farmakodynamisk virkning

Der observeredes ingen QTc-forlængelse ved plasmakonzentrationsområdet for ensitreivir ved hjælp af koncentration-QTc-analyse baseret på data efter enkeltdoser af ensitreivir 20 til 2.000 mg.

Klinisk virkning

Studie 2206T1331

Dette var et fase 3, multicenter, dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret studie med det formål at evaluere virkningen og sikkerheden af ensitreivir til forebyggelse af symptomatisk SARS-CoV-2 infektion hos en persons husstandskontakter inden for 72 timer med symptomatisk COVID-19. Studiet blev udført i følgende lande: Argentina, Japan, Sydafrika, USA og Vietnam. Egnede deltagere (12 år og derover) blev tilfældigt tildelt til enten ensitreivir-gruppen eller placebogruppen (1:1).

- Ensitreivir-gruppe:
375 mg blev administreret som en initialdosis på dag 1. Derefter blev 125 mg administreret som vedligeholdelsesdosis på dag 2 til 5.
- Placebogruppe:
Matchende placebo blev administreret én gang dagligt i 5 dage.

I alt 2.387 deltagere blev randomiseret, og 2.041 deltagere blev inkluderet i mITT-populationen. mITT-populationen blev defineret som alle randomiserede og doserede deltagere, som havde et bekræftet negativt SARS-CoV-2 RT-PCR-resultat ved screening (centrallaboratorium).

Procentdelen af mænd var 43,3 % ensitreivir og 38,0 % placebo, og procentdelen af kvinder var 56,7 % ensitreivir og 62,0 % placebo. Procentdelen af 12 til < 18-årige var 6,2 % ensitreivir og 5,3 % placebo; procentdelen af 18 til 64-årige var 84,2 % ensitreivir og 85,8 % placebo, og procentdelen af 65-årige og ældre var 9,6 % ensitreivir og 8,9 % placebo.

Symptomatisk COVID-19 blev defineret som en positiv RT-PCR-test bekræftet af centrallaboratorium og forekomsten (eller forværring [øgning af en symptomscore fra baseline] i tilfælde af allerede eksisterende COVID-19-lignende symptomer) på ≥ 1 af de 14 specificerede COVID-19-symptomer i mindst 48 timer.

Det primære endepunkt, andelen af deltagere med symptomatisk COVID-19 til og med dag 10 (95 % CI) i mITT-populationen var 2,9 % (30/1.030; 95 % CI: 1,97 %, 4,13 %) i ensitrelvir-gruppen og 9,0 % (91/1.011; 95 % CI: 7,31 %, 10,94 %) i placebogruppen. Risikoforholdet for symptomatisk COVID-19 hos deltagere randomiseret til ensitrelvir sammenlignet med deltagere, der randomiserede til placebo, var 0,33 (0,22; 0,49) ($p < 0,0001$).

I en ujusteret deskriptiv undergruppeanalyse efter geografisk region forekom symptomatisk COVID-19 frem til dag 10 hos 11 ud af 266 deltagere (4,1 %; 95 % KI: 2,08 %, 7,28 %) i ensitrelvirgruppen og hos 62 ud af 270 deltagere (23,0 %; 95 % KI: 18,08 %, 28,45 %) i placebogruppen i Japan, svarende til et risikoforhold på 0,18 (95 % KI: 0,10; 0,33). I Nordamerika forekom symptomatisk COVID-19 frem til dag 10 hos 15 ud af 692 deltagere (2,2 %; 95 % KI: 1,22 %, 3,55 %) i ensitrelvirgruppen og hos 25 ud af 683 deltagere (3,7 %; 95 % KI: 2,38 %, 5,36 %) i placebogruppen, svarende til et risikoforhold på 0,60 (95 % KI: 0,32; 1,12). I undergruppen Resten af verden (Argentina, Sydafrika og Vietnam) forekom symptomatisk COVID-19 frem til dag 10 hos 4 ud af 72 deltagere (5,6 %; 95 % KI: 1,53 %, 13,62 %) i ensitrelvirgruppen og hos 4 ud af 58 deltagere (6,9 %; 95 % KI: 1,91 %, 16,73 %) i placebogruppen, svarende til et risikoforhold på 0,84 (95 % KI: 0,27; 2,61).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Zokvea i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population til profylakse efter eksponering for COVID-19 (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter oral administrering af ensitrelvir én gang dagligt med en initialdosis på 375 mg på dag 1 og en vedligeholdelsesdosis på 125 mg på dag 2 til 5, var det geometriske gennemsnit (CV%) for ensitrelvir $C_{\max}$ og $AUC_{0-\tau}$ på dag 1 henholdsvis 19,7 (21,1 %) $\mu\text{g/ml}$ og 325,0 (15,7 %) $\mu\text{g}\cdot\text{t/ml}$, og på dag 5 var den henholdsvis 24,8 (13,4 %) $\mu\text{g/ml}$ og 475,5 (15,0 %) $\mu\text{g}\cdot\text{t/ml}$. Mediantiden til $C_{\max}$ ($T_{\max}$) er 2,75 til 3,25 timer. Den absolutte biotilgængelighed af ensitrelvir er ikke fastlagt.

Virkning af føde på oral absorption

Hos raske voksne, der fik enkelt oral administration af ensitrelvir 375 mg sammen med et måltid (efter et morgenmåltid med et højt fedt- og kalorie-indhold), blev AUC øget med ca. 25 %, og median $T_{\max}$ blev forsinket fra 2,50 timer (i fastende tilstand) til 6,00 timer (i ikke-fastende tilstand), men påvirkede ikke $C_{\max}$ for ensitrelvir. Der var ingen klinisk relevant forskel i eksponeringen for ensitrelvir mellem fastende og ikke-fastende tilstand, selvom $T_{\max}$ er forsinket i ikke-fastende tilstand sammenlignet med fastende tilstand.

Fordeling

Det humane serumproteinbindingsforhold er 97,7 % til 98,7 %.

Det geometriske gennemsnitlige tilsyneladende fordelingsvolumen i den terminale elimineringsfase var fra 13,5 til 20,6 l efter enkel oral administration af ensitrelvir (suspension) 20 til 2.000 mg i fastende tilstand til japanske raske voksne mandlige deltagere.

Biotransformation

Et *in vitro* studie viste, at flere CYP-enzym, herunder CYP3A, bidrog til dannelse af ensitrelvir triazol N-desmethyl.

Når ensitrelvir blev administreret oralt med en enkelt dosis i fastende tilstand til raske voksne, blev hovedsageligt uomdannet ensitrelvir detekteret i plasma, og klorineret metabolit af ensitrelvir blev detekteret som en metabolit i plasma. Mindre metabolitter blev observeret i urinen (ensitrelvir triazol N-desmethyl, ensitrelvir indazol N-desmethyl og en ukendt metabolit 1) og fæces (N-deindazoleret form af ensitrelvir, ensitrelvir triazol N-desmethyl, ensitrelvir indazol N-desmethyl, ensitrelvir 3-indazolinon, ensitrelvir indazol 4-CI og en anden ukendt metabolit 2).

Elimination

Størstedelen af eliminationen af ensitrelvir sker via galdevejen med et vist bidrag fra renal elimination. Efter [¹⁴C]-ensitrelvir (suspension) blev administreret oralt i en dosis på 375 mg til raske deltagere, blev ca. 65 % og 26 % af ensitrelvir fundet i fæces og urin. Uomdannet ensitrelvir blev hovedsageligt detekteret i plasmaet, som udgjorde omtrent 90 % af den totale radioaktivitet i plasmaet.

Efter oral administration af ensitrelvir én gang dagligt med en initialdosis på 375 mg på dag 1 og en vedligeholdelsesdosis på 125 mg på dag 2 til 5, var den geometriske gennemsnitlige halveringstid for eliminering på dag 5 58 timer.

Linearitet/non-linearitet

Ensitrelvir udviste næsten lineær farmakokinetik i fastende tilstand inden for dosisintervallet 20 mg til 2.000 mg (suspension) hos raske voksne frivillige.

Særlige populationer

I en populationsfarmakokinetisk analyse blev der ikke observeret klinisk signifikante forskelle i farmakokinetikken for ensitrelvir baseret på alder (12 til 91 år), køn eller race/etnicitet.

Ældre

Eksponeringen hos ældre deltagere i alderen ≥ 65 år var sammenlignelig med eksponeringen hos raske voksne deltagere.

Kropsvægt

Der var en tendens mod højere eksponering for lavere kropsvægt, men dette blev ikke anset for at være klinisk relevant.

Pædiatrisk population

Der er ikke udført farmakokinetiske studier med ensitrelvir hos spædbørn og børn under 12 år (se pkt. 4.2).

De unge, som fik ensitrelvir, havde en vægt fra 32 kg til 112 kg. Farmakokinetiske analyser bekræftede ensitrelvir-eksponeringer hos unge var sammenlignelige med eksponeringer hos voksne.

Nedsat nyrefunktion

Der er udført farmakokinetiske studier med ensitrelvir hos patienter med nedsat nyrefunktion. Sammenlignet med raske kontroller uden nedsat nyrefunktion steg $C_{\max}$ og AUC_{inf} for ensitrelvir 1,32 og 1,44 gange hos patienter med let nedsat nyrefunktion, 1,33 og 1,49 gange hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion, og 1,11 og 1,60 gange hos patienter med svært nedsat nyrefunktion.

Nedsat nyrefunktion har ikke en klinisk betydningsfuld virkning på ensitrelvirs farmakokinetik (se pkt. 4.2).

Nedsat leverfunktion

Der er udført farmakokinetiske studier med ensitrelvir hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion.

Sammenlignet med raske kontroller uden nedsat leverfunktion var ensitrelvirs $C_{\max}$ og AUC_{inf} henholdsvis 0,89 og 1,03 gange hos patienter med let nedsat leverfunktion, 0,74 og 0,87 gange hos patienter med moderat nedsat leverfunktion. Derfor har mild og moderat nedsat leverfunktion ikke en klinisk betydningsfuld virkning på farmakokinetikken for ensitrelvir (se pkt. 4.2).

Der er ikke udført farmakokinetiske studier med ensitrelvir hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 4.4).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen særlig fare for mennesker baseret på konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, gentagen dosistoksicitet og genotoksicitet.

På baggrund af resultaterne af non-kliniske studier af generel toksicitet omfatter bivirkningerne ved ensitrelvir reduceret fødeindtagelse, reducerede erythrocytparametre, inflammatoriske forandringer i flere organer, reduceret trombocytantal og opkastning. Fundene observeres ved eksponering, der var 2 til 3 gange højere end den kliniske eksponeringsdosis. I det 2 og 4 ugers orale toksicitetsstudie hos aber blev der observeret infiltration af inflammatoriske celler, hovedsageligt mononukleære celler, i den hepatiske portalvene, galdeblære, lunge/bronchus ved en dosis svarende til 8,0 gange eller mere end den kliniske eksponeringsdosis.

Der er ikke udført karcinogenicitetsstudier med ensitrelvir.

Ensitrelvir påvirkede ikke fertiliteten hos han- og hun-dyr og tidlig embryoudvikling hos rotter ved doser svarende til op til 8,2 til 10 gange den kliniske eksponeringsdosis.

I et embryo-føtal udviklingsstudie hos rotter inducerede ensitrelvir ikke misdannelser eller embryo-føtal letalitet ved doser op til en eksponering svarende til 6,6 gange den kliniske eksponeringsdosis. Der blev dog observeret lav fødeindtagelse og kropsvægt hos moderdyrene og let føtal væksthæmning og høj hyppighed af et kort ekstra ribben blev imidlertid konstateret ved 1.000 mg/kg/dag; en dosis svarende til 6,6 gange den kliniske eksponeringsdosis.

I et embryo-føtal udviklingsstudie hos kaniner inducerede ensitrelvir embryo-føtal letalitet eller misdannelse med alvorlig maternel toksicitet ved kontinuerlig administration ved doser svarende til henholdsvis 5,0 og 7,4 gange den kliniske eksponeringsdosis under organogenesen hos kaniner. De ændringer, der blev bemærket ved doser svarende til henholdsvis 5,0 og 7,4 gange den kliniske eksponeringsdosis, var misdannelser af det aksiale skelet, ændringer forbundet med vertebrale misdannelser, såsom skeletvariationer af det thorakale centrum, og kort hale og høje hyppigheder af fuldt ekstra ribben og/eller ekstra lændehvirvel som skeletal variation. Derudover blev der observeret abort forbundet med maternel toksicitet hos 1 moderdyr ved doser svarende til 5,0 gange den kliniske eksponeringsdosis.

I et studie af udvikling før og efter fødslen og maternal funktion hos rotter blev der observeret et fald i overlevelseshastighed på fjerdedagen efter fødslen og vækstretardering i ungerne ved en dosis svarende til 6,6 gange den kliniske eksponeringsdosis.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Mannitol (E421)

Croscarmellosenatrium (E468)

Hydroxypropylcellulose (E463)

Silica, kolloid vandfri (E551)
Mikrokrystallinsk cellulose (E460)
Magnesiumstearat (E470b)

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

PVC/PCTFE med aluminiumsfolieblister.

Æske indeholdende en blisterstrip med i alt 7 tabletter.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER(-NUMRE)

EU/1/26/2062/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
 BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
 UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
 MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN
 TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
 LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillerne), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Shionogi B.V.
Herengracht 464
Amsterdam
1017 CA
Holland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside. <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Zokovea 125 mg tabletter
ensitrelvir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder ensitrelvir fumarsyre svarende til 125 mg ensitrelvir.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD**

Tablet

7 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

Undlad at tygge, knække eller knuse tabletten.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. UDLØBSDATO

EXP

8. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**9. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

10. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

11. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER(-NUMRE)

EU/1/26/2062/001

12. BATCHNUMMER

Lot

13. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Zokovea 125 mg tabletter

14. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

15. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTERE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Zokovea 125 mg tabletter
ensitrelvir

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Shionogi og virksomhedslogo

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Zokovea 125 mg tabletter ensitrelvir

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Zokovea
3. Sådan skal du tage Zokovea
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Zokovea indeholder det aktive stof ensitrelvir. Det er et lægemiddel, der hjælper med at bekæmpe virusinfektioner i hele kroppen. Dette er et antiviralt lægemiddel til voksne og unge på 12 år og derover til at forhindre COVID-19 efter eksponering for SARS-CoV-2, som er den virus, der forårsager sygdommen.

COVID-19 er forårsaget af en virus kaldet coronavirus. Zokovea forhindrer virussen i at formere sig i celler, som derved forhindrer virussen i at formere sig i kroppen. Det kan hjælpe din krop med at bekæmpe virusinfektionen og kan forhindre dig i at udvikle alvorlig sygdom.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Zokovea

Tag ikke Zokovea, hvis:

- du er allergisk over for ensitrelvir eller et af de øvrige indholdsstoffer i Zokovea (angivet i punkt 6).
- du er gravid.
- du bruger nogen af følgende lægemidler, da samtidig brug med Zokovea kan forårsage alvorlige eller livstruende bivirkninger eller påvirke, hvordan Zokovea virker:
 - Quinidin, dronedaron, ranolazin (mod uregelmæssig hjerterytme)
 - Colchicin (mod urinsyreigt)
 - Pimozid (ved svære tics)
 - Lurasidon, cariprazin (mod skizofreni)
 - Quetiapin (mod bipolar lidelse)
 - Ticagrelor (til forebyggelse af blodpropper)
 - Eplerenon, ivabradin, mavacamten (mod hjertesygdomme)

- Dihydroergotamin, ergotamin, methylergometrin (mod hovedpine)
- Voclosporin (til undertrykkelse af immunsystemet)
- Simvastatin, lomitapid og lovastatin (mod forhøjet kolesterol)
- Finerenon (mod kronisk nyresygdom)
- Tadalafil (mod pulmonal arteriel hypertension)
- Triazolam, oral midazolam og daridorexant (mod søvnproblemer)
- Venetoclax, apalutamid, enzalutamid og mitotan (mod kræft)
- Carbamazepin og phenytoin (mod epilepsi)
- Rifampicin (mod visse alvorlige infektioner, herunder tuberkulose)
- Lumacaftor og ivacaftor (mod cystisk fibrose)
- Perikon (*Hypericum perforatum*, et naturlægemiddel mod depression og angst)
- Terfenadin (antihistaminer)
- Naloxegol og cisaprid (mod forstoppelse)
- Avanafil og vardenafil (for erektil dysfunktion hos mænd)

Advarsler og forsigtighedsregler

Allergiske reaktioner

Allergiske reaktioner, herunder alvorlige allergiske reaktioner (kaldet “anafylaksi”), kan forekomme hos personer, der tager Zokovea – selv efter kun 1 dosis.

Lever sygdom

Fortæl din læge, hvis du har eller har haft en leversygdom.

Børn og unge

Giv ikke Zokovea til børn under 12 år, da dette lægemiddel ikke er undersøgt i denne aldersgruppe.

Brug af andre lægemidler sammen med Zokovea

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler herunder lægemidler, der anvendes mod:

Blod- og hjertesygdomme (kardiovaskulære sygdomme)

- uregelmæssig hjerterytme, såsom disopyramid
- forhøjet blodtryk, såsom amlodipin, nifedipin, felodipin, verapamil
- hjertesygdomme, såsom guanfacin, riociguat, digoxin
- højt kolesterol, såsom atorvastatin, rosuvastatin

Infektionssygdomme:

- infektioner, såsom erythromycin, rifabutin (antibiotika)
- svampeinfektioner, såsom itraconazol (svampemidler)
- HIV-infektion, såsom maraviroc, efavirenz, etravirin

Psykkiske lidelser:

- psykiske eller humørforstyrrelser, såsom haloperidol, aripiprazol
- psykose, såsom bromocriptin (dopaminreceptoragonister)
- stress såsom zopiclon, parentalt midazolam (sedativer og hypnotika)

Inflammatoriske sygdomme:

- inflammation, såsom budesonid, ciclesonid, dexamethason, methylprednisolon (steroider og kortikosteroider)
- reumatoid arthritis, psoriasisarthritis, ankyloserende spondylitis eller colitis ulcerosa såsom tofacitinib, methotrexat

Andre sygdomme:

- stærke smerter, såsom fentanyl, oxycodon, metadon, buprenorfin
- lungesygdom, såsom salmeterol

- nyresygdom, såsom cinacalcet, tolvaptan
- fordøjelsesproblemer, såsom aprepitant, loperamid
- overaktiv blære, såsom tolterodin, oxybutynin
- erektil dysfunktion (også kaldet impotens), såsom sildenafil, tadalafil
- kræft, såsom docetaxel, temsirolimus, gefitinib, dasatinib, erlotinib, lapatinib, bortezomib, imatinib, sunitinib, bosutinib, cabazitaxel, crizotinib, panobinostat, ponatinib, ruxolitinib, axitinib, nilotinib, irinotecan, vincristin, vinblastin, ibrutinib, neratinib
- autoimmune sygdomme og organtransplantation, såsom cyclosporin, tacrolimus, everolimus, sirolimus
- epilepsi (kramper), såsom phenobarbital, primidon
- hovedpine, såsom eletriptan
- blodfortyndende (antikoagulanter), såsom warfarin, apixaban, cilostazol, dabigatran, rivaroxaban
- benign prostatahyperplasia, såsom alfuzosin, silodosin

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

Mange lægemidler interagerer med ensitrelvir. **Opbevar en liste over dine lægemidler**, så du kan vise den til din læge og apotekspersonalet.

Begynd ikke at tage et nyt lægemiddel uden at fortælle det til lægen eller apotekspersonalet. De kan fortælle dig, om det er sikkert at tage Zokovea sammen med andre lægemidler.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Tag ikke Zokovea, hvis du er gravid.

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker prævention under behandling med ensitrelvir og i to uger efter den sidste dosis ensitrelvir. Graviditet skal udelukkes, før behandling påbegyndes.

Som en forholdsregel må du ikke amme dit barn, mens du tager Zokovea og i 2 uger efter endt behandling med Zokovea. Det skyldes, at der ikke er nogen oplysninger om brugen af Zokovea og amning, og det vides ikke, om lægemidlet udskilles i modermælk.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Zokovea forventes ikke at påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Zokovea indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Zokovea

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Hvor meget skal du tage

Et behandlingsforløb varer 5 dage.

Den anbefalede dosis er:

- dag 1: tag 3 tabletter på samme tid (samlet dosis 375 mg)

- dag 2, 3, 4 og 5: tag 1 tablet om dagen (125 mg)

Sådan skal du tage

Zokovea skal tages så hurtigt som muligt og inden for 72 timer efter tæt kontakt med en person, der har COVID-19.

Zokovea kan tages med eller uden mad:

- Synk tabletterne hele med vand
- Tabletterne må ikke tygges, knækkes eller knuses.

Hvis du har taget for meget Zokovea

Hvis du tager for meget Zokovea, skal du straks kontakte din læge eller apoteket eller tage på den nærmeste skadestue med det samme.

Hvis du har glemt at tage Zokovea

Hvis du glemmer en dosis, og det næsten er tid til at tage næste dosis, må du ikke tage den glemte dosis, og du skal tage din næste normale dosis på det planlagte tidspunkt. Du må ikke tage en dobbeltdosis for at kompensere for en glemt dosis.

Hvis du holder op med at tage Zokovea

Selv hvis du har det bedre, må du ikke stoppe med at tage dette lægemiddel uden at tale med din læge. Du skal dog stoppe med at tage dette lægemiddel, hvis du har tegn på en alvorlig allergisk reaktion som beskrevet i indlægssedlens punkt 4.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger:

Stop med at tage Zokova og kontakten læge eller tag **straks** til nærmeste skadestue, hvis du oplever nogen af følgende symptomer:

Tegn på en alvorlig allergisk reaktion (hyppighed ikke kendt)

- synke- eller vejrtrækningsbesvær
- hævelse af tunge, mund og ansigt
- fornemmelse af at struben snører sig sammen
- hæshed
- kløe
- hududslæt

Andre bivirkninger:

Kontakt lægen, hvis du bemærker en eller flere af følgende bivirkninger:

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- hovedpine
- diarré
- utilpashed (kvalme)

- forhøjet niveau i blodet af visse fedtstoffer (lipider) kaldet triglycerider

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- forhøjede niveauer af et stof produceret af leveren (bilirubin) i blodet
- opkastning
- ubehag i maven (abdominalt ubehag)
- fordøjelsesbesvær (dyspepsi)
- hududslæt
- eksem
- kløende udslæt (urticaria)
- kløende hud (pruritus)

Sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)

- hudallergi som udslæt, rødme og små hævede knopper (lægemiddeludslæt)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via: [det nationale rapporteringssystem, der er anført i \[Appendiks V\]\(#\)](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken eller blisterkortet efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Zokovea indeholder:

Aktivt stof: ensitrelvir. Hver tablet indeholder ensitrelvir fumarsyre svarende til 125 mg ensitrelvir.

Øvrige indholdsstoffer (hjelpestoffer): mannitol (E421), croscarmellosenatrium (E468), hydroxypropylcellulose (E463), silica, kolloid vandfri (E551), mikrokrySTALLinsk cellulose (E460) og magnesiumstearat (E470b).

Udseende og pakningsstørrelser

Cirka 9 mm runde, hvide til lysegule hvide, tabletter præget på den ene side med virksomhedens logo og "711" og "125" på den anden side.

Zokovea er pakket i en æske, der indeholder en PVC/PCTFE-blisterkort med i alt 7 tabletter.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret .

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <https://www.ema.europa.eu>