

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Zokovea 125 mg Tabletten

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Tablette enthält Ensitrelvir-Fumarsäure, entsprechend 125 mg Ensitrelvir.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Tablette

Ca. 9 mm große runde, weiße bis gelblich-weiße Tabletten, eine Seite geprägt mit dem Firmenlogo und „711“, die andere mit „125“.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Zokovea wird angewendet zur Postexpositionsprophylaxe von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.

Zokovea soll in Einklang mit den offiziellen Empfehlungen angewendet werden.

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

#### Dosierung

##### *Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren*

Die empfohlene Dosis für Patienten ab 12 Jahren beträgt 375 mg Ensitrelvir zum Einnehmen einmal täglich an Tag 1 und 125 mg einmal täglich von Tag 2 bis Tag 5 für insgesamt 5 Tage.

Es wird empfohlen, die Verabreichung so bald wie möglich und innerhalb von 72 Stunden nach engem Kontakt mit einer Person mit SARS-CoV-2-Infektion zu beginnen (siehe Abschnitt 5.1).

##### *Ausgelassene Dosis*

Wenn der Patient die Einnahme einer Dosis versäumt, sollte er sie so bald wie möglich einnehmen und mit dem normalen Einnahmeschema fortfahren. Wenn die nächste Dosis bereits kurz bevorsteht, soll der Patient die ausgelassene Dosis nicht nachholen und stattdessen die nächste Dosis zum regulär geplanten Zeitpunkt einnehmen. Der Patient soll die Dosis nicht verdoppeln, um eine vergessene Dosis nachzuholen.

## Besondere Patientengruppen

### *Leberfunktionsstörung*

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Anwendung von Zokovea bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

### *Nierenfunktionsstörung*

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

### *Ältere Patienten*

Bei Patienten ab 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Zokovea bei Kindern unter 12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

## Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Dieses Arzneimittel kann zu einer Mahlzeit oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Die Tabletten sollen im Ganzen mit Wasser geschluckt und nicht zerkaut, zerbrochen oder zerstoßen werden.

## **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Schwangere (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

Im Folgenden aufgeführte Arzneimittel sind Beispiele. Dies ist keine umfassende Liste aller Arzneimittel, die unter Ensitrelvir kontraindiziert sind.

Arzneimittel, deren Clearance stark von CYP3A abhängt und bei denen erhöhte Plasmakonzentrationen mit schwerwiegenden und/oder lebensbedrohlichen Reaktionen assoziiert sind:

- Antianginosa: Ranolazin
- Antiarrhythmika: Dronedaron, Chinidin
- Krebsmedikamente: Venetoclax (bei der Dosisinitiiierung und während der Aufdosierungsphase bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie / kleinzelligem lymphozytischem Lymphom)
- Gichtmittel: Colchicin (bei Patienten mit Nieren- und/oder Leberfunktionsstörung)
- Antihistaminika: Terfenadin
- Antipsychotika: Lurasidon, Pimozid, Quetiapin
- Antithrombotische Mittel: Ticagrelor
- Kardiovaskuläre Arzneimittel: Eplerenon, Ivabradin
- Kardiale Myosininhibitoren: Mavacamten (bei Patienten mit einem langsamen CYP2C19-Metabolisierungstyp oder unbestimmtem CYP2C19-Metabolisierungstyp)
- Mutterkornderivate: Dihydroergotamin, Ergotamin, Methylergometrin
- Prokinetika: Cisaprid
- Immunsuppressiva: Voclosporin
- Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen: Simvastatin, Lovastatin, Lomitapid
- Mineralcorticoidrezeptor-Antagonisten: Finerenon
- Neuropsychiatrische Wirkstoffe: Cariprazin
- Opioidrezeptorantagonisten: Naloxegol

- PDE-5-Hemmer: Avanafil, Tadalafil bei Anwendung für pulmonale arterielle Hypertonie (PAH), Vardenafil
- Sedativa/Hypnotika: Daridorexant, orales Midazolam, Triazolam

Aufgrund der langen Halbwertszeit von Ensitrelvir und eines zeitabhängigen Wirkmechanismus kann die enzymhemmende Wirkung auf CYP3A nach der Behandlung mit Ensitrelvir noch 1–2 Wochen anhalten.

Arzneimittel, die starke CYP3A-Induktoren sind, bei denen signifikant reduzierte Plasmakonzentrationen von Ensitrelvir mit dem potenziellen Verlust des virologischen Ansprechens und mit potenzieller Resistenz assoziiert sein können:

- Antibiotika: Rifampicin
- Krebsmedikamente: Apalutamid, Enzalutamid, Mitotan
- Antiepileptika: Carbamazepin, Phenytoin
- CFTR(*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*)-Potentiatoren: Lumacaftor/Ivacaftor
- Pflanzliche Mittel: Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)

Die Behandlung mit Zokovea sollte nicht unmittelbar nach dem Absetzen starker CYP3A-Induktoren begonnen werden, da die Wirkung des kürzlich abgesetzten CYP3A-Induktors verzögert nachlässt (siehe Abschnitt 4.5).

Um den geeigneten Zeitpunkt für die Einleitung der Zokovea-Therapie zu bestimmen, sollte ein multidisziplinärer Ansatz (beispielsweise unter Einbeziehung von Ärzten und Spezialisten für klinische Pharmakologie) in Betracht gezogen werden. Dabei müssen das verzögerte Abklingendes kürzlich abgesetzten CYP3A-Induktors und die Notwendigkeit, Zokovea innerhalb von 72 Stunden nach engem Kontakt mit einer Person mit SARS-CoV-2-Infektion einzuleiten, berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.2).

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Vor Beginn der Behandlung muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

##### Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln

Da Ensitrelvir Wechselwirkungen mit CYP3A-Induktoren oder mit Arzneimitteln, die Substrate von CYP3A, P-gp oder BCRP sind, haben kann, sollte bei der Verschreibung von Zokovea sorgfältig geprüft werden, welche Arzneimittel gleichzeitig verabreicht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

##### Überempfindlichkeitsreaktionen

Unter Ensitrelvir wurden Anaphylaxie und anaphylaktischer Schock berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Wenn Symptome einer klinisch ausgeprägten Anaphylaxie auftreten, ist die Behandlung sofort abubrechen und es sind geeignete Arzneimittel und/oder unterstützende Maßnahmen einzuleiten.

##### Schwere Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung liegen keine pharmakokinetischen und klinischen Daten vor. Daher wird die Anwendung von Zokovea bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen.

## Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

### *Natrium*

Ensirelvir-Tabletten enthalten weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. sie sind nahezu „natriumfrei“.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### Einfluss anderer Arzneimittel auf Ensirelvir

Ensirelvir ist ein CYP3A-, P-gp- und BCRP-Substrat.

#### *CYP-Induktion*

Der starke CYP3A-Induktor Carbamazepin (100 mg zweimal täglich [Tage 1 bis 3], 200 mg zweimal täglich [Tage 4 bis 6], 300 mg zweimal täglich [Tage 7 bis 18]) verringerte die AUC von Ensirelvir um 46 %.

Es ist zu erwarten, dass die Wirkung eines moderaten Induktors geringer ist, aber eine klinisch relevante Wirkung kann nicht ausgeschlossen werden.

Daher kann die gleichzeitige Verabreichung von Ensirelvir mit Arzneimitteln, die CYP3A induzieren, die Plasmakonzentrationen von Ensirelvir verringern und seine therapeutische Wirkung herabsetzen.

Die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A-Induktoren mit Ensirelvir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3) und die gleichzeitige Anwendung moderater CYP3A-Induktoren mit Ensirelvir wird nicht empfohlen. Falls sie jedoch erforderlich ist, sollte dem verordnenden Arzt bewusst sein, dass dies zu einer verringerten Ensirelvir-Exposition und zu einem möglichen Verlust des virologischen Ansprechens führen kann.

#### *CYP-Hemmung*

Der starke CYP3A-Inhibitor Itraconazol (200 mg zweimal täglich an Tag 1 und dann 200 mg einmal täglich) erhöhte die AUC von Ensirelvir um das 1,31-Fache. Dies gilt nicht als klinisch bedeutsam und Ensirelvir kann zusammen mit CYP3A-Inhibitoren angewendet werden. Da Itraconazol auch ein P-gp- und BCRP-Inhibitor ist, kann Ensirelvir auch zusammen mit Inhibitoren dieser Transporter angewendet werden.

### Einfluss von Ensirelvir auf andere Arzneimittel

Ensirelvir ist ein starker CYP3A4-Inhibitor.

#### *CYP3A4-Substrate*

Zokovea ist ein starker CYP3A-Inhibitor, da Ensirelvir 375/125 mg die  $C_{\max}$  und AUC von Midazolam um das 2,80- bzw. 6,77-Fache sowie die Plasmakonzentrationen von Arzneimitteln erhöhte, die hauptsächlich durch CYP3A metabolisiert werden. Die gleichzeitige Verabreichung von Ensirelvir mit Arzneimitteln, deren Clearance stark von CYP3A abhängig ist und bei denen erhöhte Plasmakonzentrationen mit schwerwiegenden und/oder lebensbedrohlichen Ereignissen assoziiert sind, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die gleichzeitige Verabreichung anderer CYP3A-Substrate, die zu potenziell bedeutsamen Wechselwirkungen führen können (siehe Tabelle 1), sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn der Nutzen das Risiko überwiegt.

#### *P-Glykoprotein-Substrate*

Ensirelvir (500 mg Einzeldosis) erhöhte die  $C_{\max}$  und  $AUC_{0-\infty}$  des P-gp-Substrats Digoxin um das 2,17- bzw. 1,31-Fache, daher ist Ensirelvir ein Inhibitor von P-gp. Bei einer gleichzeitigen Behandlung mit empfindlichen P-gp-Substraten mit engem therapeutischem Index (z. B. Digoxin, Dabigatran) ist Vorsicht geboten. Eine engmaschige Arzneimittelüberwachung hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit sollte durchgeführt werden, und die Dosis kann entsprechend angepasst werden.

#### *BCRP-Substrate*

Ensirelvir (500 mg Einzeldosis) erhöhte die  $C_{\max}$  und  $AUC_{0-\infty}$  des BCRP-Substrats Rosuvastatin um das 1,97- bzw. 1,65-Fache, daher ist Ensirelvir ein Inhibitor von BCRP. Bei einer gleichzeitigen Behandlung mit empfindlichen BCRP-Substraten mit engem therapeutischem Index ist Vorsicht geboten.

#### *OAT3-Substrate*

Auf der Grundlage von *In-vitro*-Studien besteht die Möglichkeit, dass Ensirelvir OAT3 in klinisch relevanten Konzentrationen hemmt. Es wurde keine *In-vivo*-Studie durchgeführt. Bei gleichzeitiger Anwendung von OAT3-Substraten mit engem therapeutischem Index (z. B. Methotrexat) ist Vorsicht geboten.

#### *Orale Kontrazeptiva*

Es wurden die Wirkungen der klinischen Dosis von Ensirelvir auf die PK kombinierter oraler Kontrazeptiva (Ethinylestradiol und Drospirenon) untersucht. Ensirelvir hatte keinen Einfluss auf die PK von Ethinylestradiol und erhöhte die AUC von Drospirenon um das 1,81-Fache. Dies gilt nicht als klinisch bedeutsam.

#### *Corticosteroide*

Es wurde die Wirkung von Ensirelvir (750 mg an Tag 1 und 250 mg an den Tagen 2 bis 5) auf die Pharmakokinetik von Dexamethason und Prednisolon (beides CYP3A4-Substrate) untersucht. Die Dexamethason-Exposition erhöhte sich mit der gleichzeitigen Verabreichung von Ensirelvir und diese Wirkung nahm nach der letzten Dosis Ensirelvir im Laufe der Zeit ab. Die  $C_{\max}$  und  $AUC_{0-\infty}$  von Dexamethason war an Tag 5 um das 1,47-Fache bzw. 3,47-Fache, an Tag 9 um das 1,24-Fache bzw. 2,38-Fache und an Tag 14 (10. Tag nach der letzten Ensirelvir-Dosis) um das 1,17-Fache bzw. 1,58-Fache höher als nach einer Einzeldosis Dexamethason allein. Bei gleichzeitiger Behandlung mit Dexamethason ist Vorsicht geboten. Die Verabreichung von Ensirelvir hatte keine klinisch bedeutsame Wirkung auf die Pharmakokinetik von Prednisolon.

#### *Substrate von CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 oder CYP2C19*

*In-vitro*-Studien mit Ensirelvir zeigten inhibitorische Wirkungen auf CYP2C8 und induzierende Wirkungen auf CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 und CYP2C19. Es wurden keine *In-vivo*-Studien durchgeführt. Ensirelvir könnte die Exposition gegenüber Substraten von CYP2B6 (z. B. Bupropion), CYP2C9 (z. B. S-Warfarin) und CYP2C19 (z. B. Omeprazol) verringern. Darüber hinaus könnte Ensirelvir die Exposition gegenüber CYP2C8-Substraten (z. B. Repaglinid) entweder erhöhen oder verringern.

Die in Tabelle 1 aufgeführten Arzneimittel liefern Anhaltspunkte, es handelt sich nicht um eine umfassende Liste aller Arzneimittel, die möglicherweise kontraindiziert sind oder Wechselwirkungen mit Ensirelvir haben können.

**Tabelle 1. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

| <b>Arzneimittelklasse</b>                     | <b>Arzneimittel innerhalb der Klasse<br/>(AUC-Änderung, C<sub>max</sub>-Änderung)</b> | <b>Klinische Anmerkungen</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Alpha <sub>1</sub> -Adrenorezeptor-Antagonist | ↑ Alfuzosin                                                                           | Die gleichzeitige Anwendung mit Ensitrelvir wird nicht empfohlen, da die Blutspiegel von Alfuzosin erhöht sein können.                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Alpha-Adrenorezeptorantagonist                | ↑ Silodosin                                                                           | Die gleichzeitige Anwendung mit Ensitrelvir wird nicht empfohlen, da die Blutspiegel von Silodosin erhöht sein können.                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Analgetika (Opioide)                          | ↑ Buprenorphin<br>↑ Fentanyl<br>↑ Methadon<br>↑ Oxycodon                              | Ensitrelvir hemmt CYP3A und infolgedessen wird erwartet, dass es die Plasmakonzentrationen dieser Opioidanalgetika erhöht. Wenn eine gleichzeitige Anwendung mit Ensitrelvir erforderlich ist, erwägen Sie eine Dosisreduktion dieser Opioidanalgetika und überwachen Sie die therapeutischen und unerwünschten Wirkungen (einschließlich Atemdepression). Nähere Informationen entnehmen Sie der jeweiligen Fachinformation. |
| Antianginosa                                  | ↑ Ranolazin                                                                           | Die gleichzeitige Anwendung führt wahrscheinlich zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Ranolazin und ist daher kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Antiarrhythmika                               | ↑ Dronedaron<br>↑ Chinidin                                                            | Die gleichzeitige Anwendung führt wahrscheinlich zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Dronedaron und Chinidin und ist daher kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                               | ↑ Disopyramid                                                                         | Ensitrelvir kann die Plasmakonzentrationen von Disopyramid erhöhen, was zu einem erhöhten Risiko für Nebenwirkungen wie Herzrhythmusstörungen führen könnte. Vorsicht ist geboten und eine Überwachung der therapeutischen Konzentration von Disopyramid wird empfohlen, wenn dies möglich ist.                                                                                                                               |

**Tabelle 1. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

| <b>Arzneimittelklasse</b> | <b>Arzneimittel innerhalb der Klasse<br/>(AUC-Änderung, C<sub>max</sub>-Änderung)</b> | <b>Klinische Anmerkungen</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Antibiotika               | ↑ Erythromycin                                                                        | Ensitelvir hemmt CYP3A und infolgedessen wird erwartet, dass es die Plasmakonzentrationen von Erythromycin erhöht. Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen und unerwünschten Wirkungen wird empfohlen, wenn Erythromycin gleichzeitig mit Ensitelvir verabreicht wird.                                                                                                                         |
| Krebsmedikamente          | ↑ Apalutamid                                                                          | Die gleichzeitige Verabreichung ist aufgrund eines möglichen Verlusts des virologischen Ansprechens von Ensitelvir kontraindiziert, da Apalutamid ein moderater bis starker CYP3A4-Induktor ist (siehe Abschnitt 4.3). Darüber hinaus kann Ensitelvir die Plasmakonzentrationen von Apalutamid erhöhen, was zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, einschließlich Krampfanfällen, führen könnte. |
|                           | ↑ Neratinib                                                                           | Ensitelvir kann die Plasmakonzentrationen von Neratinib erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung von Neratinib mit Ensitelvir wird daher nicht empfohlen. Nähere Informationen entnehmen Sie der Fachinformation zu Neratinib.                                                                                                                                                                              |
|                           | Enzalutamid                                                                           | Enzalutamid ist ein starker CYP3A4-Induktor, und die gleichzeitige Verabreichung ist aufgrund eines möglichen Verlusts des virologischen Ansprechens kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).                                                                                                                                                                                                             |

**Tabelle 1. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

| <b>Arzneimittelklasse</b> | <b>Arzneimittel innerhalb der Klasse<br/>(AUC-Änderung, C<sub>max</sub>-Änderung)</b>                                                                                                                                                                                                 | <b>Klinische Anmerkungen</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Krebsmedikamente          | ↑ Axitinib<br>↑ Bortezomib<br>↑ Bosutinib<br>↑ Cabazitaxel<br>↑ Crizotinib<br>↑ Dasatinib<br>↑ Docetaxel<br>↑ Erlotinib<br>↑ Gefitinib<br>↑ Imatinib<br>↑ Irinotecan<br>↑ Lapatinib<br>↑ Nilotinib<br>↑ Panobinostat<br>↑ Ponatinib<br>↑ Ruxolitinib<br>↑ Sunitinib<br>↑ Temsirolimus | Ensitrelvir kann die Plasmakonzentrationen erhöhen, was zu einer höheren Inzidenz unerwünschter Ereignisse führen kann.<br>Nähere Informationen entnehmen Sie der jeweiligen Fachinformation.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                           | Mitotan                                                                                                                                                                                                                                                                               | Die gleichzeitige Verabreichung ist aufgrund eines möglichen Verlusts des virologischen Ansprechens kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                           | ↑ Ibrutinib                                                                                                                                                                                                                                                                           | Die Plasmakonzentrationen von Ibrutinib können aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Ensitrelvir erhöht sein, was zu einem höheren Toxizitätsrisiko einschließlich des Risikos eines Tumorlysesyndroms führt. Die gleichzeitige Verabreichung von Ibrutinib und Ensitrelvir sollte vermieden werden. Wenn davon auszugehen ist, dass der Nutzen das Risiko überwiegt, und Ensitrelvir angewendet werden muss, wird die Ibrutinib-Dosis auf 140 mg reduziert und der Patient engmaschig auf Toxizität überwacht. |

**Tabelle 1. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

| <b>Arzneimittelklasse</b> | <b>Arzneimittel innerhalb der Klasse<br/>(AUC-Änderung, C<sub>max</sub>-Änderung)</b> | <b>Klinische Anmerkungen</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                           | ↑ Venetoclax                                                                          | Die Plasmakonzentrationen können aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Ensitrelvir erhöht sein, was zu einem höheren Risiko für ein Tumorlysesyndrom bei Dosisinitiation und während der Aufdosierungsphase führt. Die gleichzeitige Anwendung in diesen Phasen ist daher kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten, die die Aufdosierungsphase abgeschlossen haben und eine konstante tägliche Dosis Venetoclax erhalten, wird die Venetoclax-Dosis bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren auf 100 mg oder weniger (oder um mindestens 75 %, wenn sie bereits aus anderen Gründen modifiziert wurde) reduziert. |
|                           | ↑ Ivosidenib                                                                          | Ensitrelvir kann die Plasmakonzentrationen von Ivosidenib erhöhen, was zu einem erhöhten Toxizitätsrisiko, einschließlich des Risikos schwerwiegender unerwünschter Ereignisse wie Verlängerung des QT-Intervalls, führen kann. Ivosidenib ist auch ein CYP3A-Induktor, was zu einer verringerten Ensitrelvir-Exposition und einem möglichen Verlust des virologischen Ansprechens führen kann (siehe Abschnitt 4.3). Die gleichzeitige Verabreichung sollte vermieden werden (nähere Informationen entnehmen Sie der Fachinformation zu Ivosidenib).                                                                                         |
|                           | ↑ Vincristin<br>↑ Vinblastin                                                          | Die Plasmakonzentrationen können bei gleichzeitiger Anwendung mit Ensitrelvir erhöht sein, was zu einer höheren Inzidenz unerwünschter Ereignisse führen kann.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

**Tabelle 1. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

| <b>Arzneimittelklasse</b> | <b>Arzneimittel innerhalb der Klasse<br/>(AUC-Änderung, C<sub>max</sub>-Änderung)</b> | <b>Klinische Anmerkungen</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Antikoagulanzen           | ↑ Apixaban                                                                            | Kombinierte P-gp- und starke CYP3A4-Inhibitoren erhöhen die Blutspiegel von Apixaban und das Blutungsrisiko.<br>Dosierungsempfehlungen für die gleichzeitige Anwendung von Apixaban mit Ensitrelvir hängen von der Apixaban-Dosis ab. Bei Apixaban-Dosen von 5 mg oder 10 mg zweimal täglich wird die Apixaban-Dosis um 50 % reduziert. Bei Patienten, die bereits 2,5 mg Apixaban zweimal täglich einnehmen, ist eine gleichzeitige Anwendung mit Ensitrelvir zu vermeiden. |
|                           | ↑ Cilostazol                                                                          | Die Plasmakonzentrationen von Cilostazol können aufgrund der CYP3A-Hemmung durch Ensitrelvir erhöht sein. Eine Dosisanpassung von Cilostazol wird empfohlen. Nähere Informationen finden Sie in der Fachinformation zu Cilostazol.                                                                                                                                                                                                                                           |
|                           | ↑ Warfarin                                                                            | Wenn Warfarin zusammen mit Ensitrelvir verabreicht wird, wird eine Überwachung der Antikoagulationsparameter empfohlen.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                           | ↑ Dabigatran                                                                          | Es wird erwartet, dass die gleichzeitige Verabreichung von Ensitrelvir die Dabigatran-Konzentrationen (aufgrund der P-gp-Hemmung) erhöht, was zu einem höheren Blutungsrisiko führt. Die Dosis von Dabigatran ist zu reduzieren oder eine gleichzeitige Anwendung zu vermeiden.                                                                                                                                                                                              |
|                           | ↑ Rivaroxaban                                                                         | Die Hemmung von CYP3A und P-gp führt zu erhöhten Plasmaspiegeln und pharmakodynamischen Wirkungen von Rivaroxaban, die das Blutungsrisiko ansteigen lassen können. Daher wird die Anwendung von Ensitrelvir bei Patienten, die Rivaroxaban erhalten, nicht empfohlen.                                                                                                                                                                                                        |

**Tabelle 1. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

| <b>Arzneimittelklasse</b> | <b>Arzneimittel innerhalb der Klasse<br/>(AUC-Änderung, C<sub>max</sub>-Änderung)</b> | <b>Klinische Anmerkungen</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Antiepileptika            | Carbamazepin                                                                          | Carbamazepin senkt die AUC und C <sub>max</sub> von Ensitrelvir um bis zu 46 % bzw. 38 %. Carbamazepin ist ein starker CYP3A4-Induktor, und die gleichzeitige Verabreichung ist aufgrund eines möglichen Verlusts des virologischen Ansprechens kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).                                                                                                                                                                          |
|                           | Phenytoin                                                                             | Phenytoin ist ein starker CYP3A4-Induktor, und die gleichzeitige Verabreichung ist aufgrund eines möglichen Verlusts des virologischen Ansprechens kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|                           | Phenobarbital<br>Primidon                                                             | Phenobarbital und Primidon sind moderate CYP3A4-Induktoren und können zu einer verringerten Ensitrelvir-Exposition und einem möglichen Verlust des virologischen Ansprechens führen.                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Antimykotika              | ↑ Itraconazol                                                                         | Itraconazol ist ein starker CYP3A4-Inhibitor und erhöht die AUC und C <sub>max</sub> von Ensitrelvir um 31 % bzw. 24 %, was jedoch nicht als klinisch bedeutsam angesehen wird. Ensitrelvir hemmt CYP3A und infolgedessen wird erwartet, dass es die Plasmakonzentrationen von Itraconazol erhöht. Wenn Itraconazol gleichzeitig mit Ensitrelvir verabreicht wird, wird eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen und unerwünschten Wirkungen empfohlen. |
| Gichtmittel               | ↑ Colchicin                                                                           | Es ist zu erwarten, dass die Konzentrationen von Colchicin aufgrund der CYP3A4-Hemmung bei gleichzeitiger Verabreichung mit Ensitrelvir ansteigen. Die gleichzeitige Verabreichung ist bei Patienten mit Nieren- und/oder Leberfunktionsstörung aufgrund der Möglichkeit schwerwiegender und/oder lebensbedrohlicher Reaktionen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion siehe Fachinformation zu Colchicin.            |

**Tabelle 1. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

| <b>Arzneimittelklasse</b>                 | <b>Arzneimittel innerhalb der Klasse<br/>(AUC-Änderung, C<sub>max</sub>-Änderung)</b> | <b>Klinische Anmerkungen</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Antihistaminikum                          | ↑ Terfenadin                                                                          | Erhöhte Plasmakonzentrationen von Terfenadin, wodurch das Risiko schwerwiegender Arrhythmien durch diesen Wirkstoff erhöht wird. Die gleichzeitige Anwendung mit Ensitrelvir ist daher kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).                                                                                                                                                    |
| Mittel gegen Mykobakterien                | Rifampicin                                                                            | Rifampicin ist ein starker CYP3A4-Induktor, und die gleichzeitige Verabreichung ist aufgrund eines möglichen Verlusts des virologischen Ansprechens kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).                                                                                                                                                                                       |
|                                           | ↑ Rifabutin                                                                           | Aufgrund der CYP3A-Hemmung durch Ensitrelvir ist ein Anstieg der Rifabutin-Exposition zu erwarten.                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Antipsychotika                            | ↑ Lurasidon<br>↑ Pimozid<br>↑ Quetiapin                                               | Die gleichzeitige Anwendung führt wahrscheinlich zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Lurasidon, Pimozid und Quetiapin und ist daher kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).                                                                                                                                                                                                     |
|                                           | ↑ Aripiprazol                                                                         | Eine Dosisanpassung von Aripiprazol wird empfohlen, da davon auszugehen ist, dass Ensitrelvir aufgrund der Hemmung von CYP3A die Plasmakonzentrationen von Aripiprazol erhöht. Nähere Informationen finden Sie in der Fachinformation zu Aripiprazol.                                                                                                                            |
|                                           | ↑ Haloperidol                                                                         | Ensitrelvir hemmt CYP3A und infolgedessen wird erwartet, dass es die Plasmakonzentrationen von Haloperidol erhöht.                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Antithrombotische Mittel                  | ↑ Ticagrelor                                                                          | Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Beta-Adrenozeptoragonisten (lang wirkend) | ↑ Salmeterol                                                                          | Ensitrelvir hemmt CYP3A und infolgedessen wird ein deutlicher Anstieg der Plasmakonzentrationen von Salmeterol erwartet, was zu einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit Salmeterol führt, einschließlich QT-Verlängerung, Palpitationen und Sinustachykardie. Eine gleichzeitige Anwendung mit Ensitrelvir ist daher zu vermeiden. |

**Tabelle 1. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

| <b>Arzneimittelklasse</b>    | <b>Arzneimittel innerhalb der Klasse<br/>(AUC-Änderung, C<sub>max</sub>-Änderung)</b> | <b>Klinische Anmerkungen</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Calciumkanalblocker          | ↑ Amlodipin<br>↑ Felodipin<br>↑ Nifedipin<br>↑ Verapamil                              | Ensitrelvir hemmt CYP3A und infolgedessen wird erwartet, dass es die Plasmakonzentrationen von Calciumkanalblockern erhöht. Während der gleichzeitigen Verabreichung sollten die Patienten sorgfältig auf therapeutische und unerwünschte Wirkungen überwacht werden. Nähere Informationen finden Sie in der Fachinformation zu den einzelnen Calciumkanalblockern. |
| Herzglykoside                | ↑ Digoxin (31 %, 117 %)                                                               | Diese Wechselwirkung ist auf die Modifikation des P-gp-vermittelten Digoxin-Effluxes durch Ensitrelvir zurückzuführen. Wenn möglich, Digoxinspiegel sowie die Sicherheit und Wirksamkeit von Digoxin überwachen.                                                                                                                                                    |
| Kardiovaskuläre Arzneimittel | ↑ Eplerenon<br>↑ Ivabradin                                                            | Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                              | ↑ Guanfacin                                                                           | Ensitrelvir hemmt CYP3A und infolgedessen wird erwartet, dass es die Plasmakonzentrationen von Guanfacin erhöht. Eine Dosisanpassung wird empfohlen, siehe Fachinformation zu Guanfacin.                                                                                                                                                                            |
|                              | ↑ Mavacamten                                                                          | Die gleichzeitige Verabreichung bei Patienten mit einem langsamen CYP2C19-Metabolisierungstyp oder einem unbestimmten CYP2C19-Metabolisierungstyp ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).                                                                                                                                                                        |
|                              | ↑ Riociguat                                                                           | Die Plasmakonzentrationen können aufgrund der CYP3A- und P-gp-Hemmung durch Ensitrelvir erhöht sein. Die gleichzeitige Anwendung von Riociguat mit Ensitrelvir wird nicht empfohlen.                                                                                                                                                                                |
| Corticosteroide              | ↑ Budesonid<br>↑ Ciclesonid<br>↑ Dexamethason (247 %, 47 %)<br>↑ Methylprednisolon    | Ensitrelvir hemmt CYP3A und erhöht die Plasmakonzentrationen von Dexamethason. Darüber hinaus wird erwartet, dass es die Plasmakonzentrationen von Budesonid, Ciclesonid und Methylprednisolon erhöht. Bei gleichzeitiger Anwendung ist Vorsicht geboten, siehe die einzelnen Fachinformationen.                                                                    |

**Tabelle 1. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

| <b>Arzneimittelklasse</b>                                                         | <b>Arzneimittel innerhalb der Klasse<br/>(AUC-Änderung, C<sub>max</sub>-Änderung)</b> | <b>Klinische Anmerkungen</b>                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CFTR ( <i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator</i> )-Potentiatoren | Lumacaftor/Ivacaftor                                                                  | Lumacaftor/Ivacaftor ist ein starker CYP3A4-Induktor, und die gleichzeitige Verabreichung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).                                                                                                                                            |
| Krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum                                         | ↑ Methotrexat                                                                         | Ensitelvir hemmt möglicherweise OAT3 und infolgedessen wird erwartet, dass es die Plasmakonzentrationen von Methotrexat erhöht. Bei gleichzeitiger Behandlung ist Vorsicht geboten.                                                                                             |
| Dopaminagonisten                                                                  | ↑ Bromocriptin                                                                        | Ensitelvir hemmt CYP3A und infolgedessen wird erwartet, dass es die Plasmakonzentrationen von Bromocriptin erhöht.                                                                                                                                                              |
| Mutterkornderivate                                                                | ↑ Dihydroergotamin<br>↑ Ergotamin<br>↑ Methylergometrin                               | Die gleichzeitige Anwendung ist aufgrund der Möglichkeit einer akuten Mutterkorntoxizität kontraindiziert, die durch Vasospasmus und Ischämie der Extremitäten und anderer Gewebe, einschließlich des Zentralnervensystems, gekennzeichnet ist (siehe Abschnitt 4.3).           |
| Gastrointestinale Arzneimittel                                                    | ↑ Aprepitant<br>↑ Loperamid                                                           | Ensitelvir hemmt CYP3A und infolgedessen wird erwartet, dass es die Plasmakonzentrationen von Aprepitant und Loperamid erhöht.                                                                                                                                                  |
| Prokinetikum                                                                      | ↑ Cisaprid                                                                            | Ensitelvir kann die Plasmakonzentrationen von Cisaprid erhöhen, wodurch das Risiko schwerwiegender Arrhythmien durch diesen Wirkstoff erhöht wird, weshalb die gleichzeitige Anwendung mit Ensitelvir kontraindiziert ist (siehe Abschnitt 4.3).                                |
| Pflanzliche Produkte (gegen Depression)                                           | Johanniskraut                                                                         | Die gleichzeitige Anwendung von pflanzlichen Präparaten, die Johanniskraut ( <i>Hypericum perforatum</i> ) enthalten, ist aufgrund des Risikos einer verringerten Plasmakonzentration und verminderten klinischen Wirkung von Ensitelvir kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). |
| CCR5-Antagonist gegen HIV                                                         | ↑ Maraviroc                                                                           | Es wird erwartet, dass Ensitelvir die Plasmaspiegel von Maraviroc infolge der CYP3A-Hemmung erhöht. Nähere Informationen finden Sie in der Fachinformation zu Maraviroc.                                                                                                        |

**Tabelle 1. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

| <b>Arzneimittelklasse</b>                                            | <b>Arzneimittel innerhalb der Klasse<br/>(AUC-Änderung, C<sub>max</sub>-Änderung)</b> | <b>Klinische Anmerkungen</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nicht-Nukleosidale Inhibitoren der Reversen Transkriptase, gegen HIV | Efavirenz<br>Etravirin                                                                | Efavirenz und Etravirin sind moderate CYP3A4-Induktoren und können zu einer verringerten Ensitrelvir-Exposition und einem möglichen Verlust des virologischen Ansprechens führen.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statine)                              | ↑ Lovastatin<br>↑ Simvastatin                                                         | Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                                                      | ↑ Atorvastatin                                                                        | Ensitrelvir hemmt CYP3A und infolgedessen wird erwartet, dass es die Plasmakonzentrationen von Atorvastatin erhöht (siehe Fachinformation zu Atorvastatin).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                                                                      | ↑ Rosuvastatin<br>(65 %, 97 %)                                                        | Ensitrelvir hemmt BCRP und erhöht dadurch die Plasmakonzentrationen von Rosuvastatin (siehe Fachinformation zu Rosuvastatin).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Hyperparathyreoidismus-Therapien                                     | ↑ Cinacalcet                                                                          | Ensitrelvir hemmt CYP3A und infolgedessen wird erwartet, dass es die Plasmakonzentrationen von Cinacalcet erhöht. Dosisanpassungen können erforderlich sein.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Immunsuppressiva                                                     | ↑ Voclosporin                                                                         | Die gleichzeitige Anwendung ist aufgrund des Potenzials für akute und/oder chronische Nephrotoxizität kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                                                      | Calcineurin-Inhibitoren:<br>↑ Ciclosporin<br>↑ Tacrolimus                             | Ensitrelvir hemmt CYP3A und infolgedessen wird erwartet, dass es die Plasmakonzentrationen von Ciclosporin und Tacrolimus erhöht. Diese gleichzeitige Verabreichung sollte nur unter engmaschiger und regelmäßiger Überwachung der Blutspiegel des Immunsuppressivums in Betracht gezogen werden, damit die Dosis des Immunsuppressivums gemäß den neuesten Leitlinien reduziert und eine Überexposition und nachfolgende Zunahme schwerwiegender Nebenwirkungen des Immunsuppressivums vermieden werden kann. Es ist wichtig, dass die engmaschige und regelmäßige Überwachung nicht nur während der gleichzeitigen Anwendung von Ensitrelvir durchgeführt wird, sondern auch nach der Behandlung mit Ensitrelvir. |

**Tabelle 1. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

| <b>Arzneimittelklasse</b>                                   | <b>Arzneimittel innerhalb der Klasse<br/>(AUC-Änderung, C<sub>max</sub>-Änderung)</b> | <b>Klinische Anmerkungen</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                             | ↑ Everolimus<br>↑ Sirolimus                                                           | Ensitrelvir hemmt CYP3A und infolgedessen wird erwartet, dass es die Plasmakonzentrationen von Everolimus und Sirolimus erhöht. Diese gleichzeitige Verabreichung sollte nur unter engmaschiger und regelmäßiger Überwachung der Blutspiegel des Immunsuppressivums in Betracht gezogen werden, damit die Dosis des Immunsuppressivums gemäß den neuesten Leitlinien reduziert und eine Überexposition und nachfolgende Zunahme schwerwiegender Nebenwirkungen des Immunsuppressivums vermieden werden kann. Es ist wichtig, dass die engmaschige und regelmäßige Überwachung nicht nur während der gleichzeitigen Anwendung von Ensitrelvir durchgeführt wird, sondern auch nach der Behandlung mit Ensitrelvir. |
| Januskinase (JAK)-Inhibitoren                               | ↑ Tofacitinib                                                                         | Ensitrelvir hemmt CYP3A und infolgedessen wird erwartet, dass es die Plasmakonzentrationen von Tofacitinib erhöht. Eine Dosisanpassung von Tofacitinib wird empfohlen. Nähere Informationen finden Sie in der Fachinformation zu Tofacitinib.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| MTTP (mikrosomales Triglyzerid-Transferprotein)-Inhibitoren | ↑ Lomitapid                                                                           | Ensitrelvir hemmt CYP3A und infolgedessen wird erwartet, dass es die Plasmakonzentrationen von Lomitapid erhöht. Die gleichzeitige Anwendung ist aufgrund des Potenzials für Hepatotoxizität kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Migränemittel                                               | ↑ Eletriptan                                                                          | Ensitrelvir hemmt CYP3A und infolgedessen wird erwartet, dass es die Plasmakonzentrationen von Eletriptan erhöht. Ensitrelvir darf nicht zusammen mit Eletriptan angewendet werden.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Mineralcorticoidrezeptor-Antagonisten                       | ↑ Finerenon                                                                           | Die gleichzeitige Anwendung ist aufgrund des Potenzials für schwerwiegende Nebenwirkungen, einschließlich Hyperkaliämie, Hypotonie und Hyponatriämie, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

**Tabelle 1. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

| <b>Arzneimittelklasse</b>                          | <b>Arzneimittel innerhalb der Klasse<br/>(AUC-Änderung, C<sub>max</sub>-Änderung)</b> | <b>Klinische Anmerkungen</b>                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Neuropsychiatrische Wirkstoffe                     | ↑ Cariprazin                                                                          | Die gleichzeitige Anwendung ist aufgrund der erhöhten Plasmaexposition von Cariprazin und seinen aktiven Metaboliten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).                                                                                                  |
| Opioidrezeptorantagonisten                         | ↑ Naloxegol                                                                           | Die gleichzeitige Anwendung ist aufgrund der Möglichkeit von Opioid-Entzugssymptomen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).                                                                                                                                  |
| PDE-5-Hemmer bei pulmonaler arterieller Hypertonie | ↑ Tadalafil                                                                           | Ensirelvir hemmt CYP3A und infolgedessen wird erwartet, dass es die Plasmakonzentrationen von Tadalafil erhöht. Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).                                                                       |
| PDE-5-Hemmer bei erektiler Dysfunktion             | ↑ Avanafil<br>↑ Sildenafil<br>↑ Tadalafil<br>↑ Vardenafil                             | Ensirelvir hemmt CYP3A und infolgedessen wird erwartet, dass es die Plasmakonzentrationen von Avanafil, Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil erhöht. Die gleichzeitige Anwendung mit Avanafil und Vardenafil ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).      |
| Sedativa                                           | ↑ Triazolam                                                                           | Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).                                                                                                                                                                                       |
| Sedativa/Hypnotika                                 | ↑ Daridorexant                                                                        | Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).                                                                                                                                                                                       |
|                                                    | ↑ Zopiclon                                                                            | Ensirelvir hemmt CYP3A und infolgedessen wird erwartet, dass es die Plasmakonzentrationen von Zopiclon erhöht. Dosisanpassungen können erforderlich sein.                                                                                                    |
|                                                    | ↑ Orales Midazolam (577 %, 180 %)                                                     | Ensirelvir hemmt CYP3A und erhöht dadurch die Plasmakonzentrationen von Midazolam. Die gleichzeitige Anwendung mit oralem Midazolam ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei gleichzeitiger Anwendung mit parenteralem Midazolam ist Vorsicht geboten. |
| Selektive Vasopressin-V2-Rezeptor-Antagonisten     | ↑ Tolvaptan                                                                           | Ensirelvir hemmt CYP3A und infolgedessen wird erwartet, dass es die Plasmakonzentrationen von Tolvaptan erhöht. Für die Patienten wird eine Dosisreduktion von Tolvaptan empfohlen. Nähere Informationen entnehmen Sie der Fachinformation zu Tolvaptan.     |

**Tabelle 1. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

| <b>Arzneimittelklasse</b> | <b>Arzneimittel innerhalb der Klasse<br/>(AUC-Änderung, C<sub>max</sub>-Änderung)</b> | <b>Klinische Anmerkungen</b>                                                                                     |
|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Urologika                 | ↑ Oxybutynin                                                                          | Ensirelvir hemmt CYP3A und infolgedessen wird erwartet, dass es die Plasmakonzentrationen von Oxybutynin erhöht. |

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Frauen im gebärfähigen Alter / Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Ensirelvir und für 2 Wochen nach der letzten Dosis Ensirelvir eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitte 5.2 und 5.3). Vor Beginn der Behandlung muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

##### Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Ensirelvir bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Ensirelvir ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

##### Stillzeit

Es ist nicht bekannt ob Ensirelvir in die Muttermilch übergeht. Eine nicht-klinische Studie an Ratten zeigte, dass Ensirelvir in die Milch übergeht (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Daher wird Stillen während der Behandlung und für 2 Wochen nach der letzten Dosis Ensirelvir nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

##### Fertilität

Die Wirkung von Ensirelvir auf die Fertilität beim Menschen wurde nicht untersucht. In Daten aus tierexperimentellen Studien gab es keine Hinweise darauf, dass Ensirelvir Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität hat (siehe Abschnitt 5.3).

#### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Zokovea hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Hypertriglyzeridämie (5,4 %), Kopfschmerzen (2,7 %), Diarrhö (1,9 %) und Übelkeit (1,1 %).

Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen sind Anaphylaxie und anaphylaktischer Schock (Häufigkeit nicht bekannt).

##### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Das Sicherheitsprofil des Produkts basiert auf Nebenwirkungen, die in klinischen Studien und spontanen Meldungen berichtet wurden.

Die Nebenwirkungen in Tabelle 2 unten sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1\,000$  bis  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10\,000$  bis  $< 1/1\,000$ ); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

**Tabelle 2. Nebenwirkungen**

|                                                | Sehr häufig | Häufig               | Gelegentlich                                       | Selten                | Nicht bekannt *                      |
|------------------------------------------------|-------------|----------------------|----------------------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------|
| Erkrankungen des Immunsystems                  |             |                      |                                                    |                       | Anaphylaxie, anaphylaktischer Schock |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen          |             | Hypertriglyceridämie | Dyslipidämie                                       |                       |                                      |
| Leber- und Gallenerkrankungen                  |             |                      | Hyperbilirubinämie                                 |                       |                                      |
| Erkrankungen des Nervensystems                 |             | Kopfschmerzen        |                                                    |                       |                                      |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts        |             | Diarrhö<br>Übelkeit  | Erbrechen,<br>Abdominale Beschwerden,<br>Dyspepsie |                       |                                      |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes |             |                      | Ausschlag,<br>Ekzem,<br>Urtikaria,<br>Pruritus     | Medikamentenausschlag |                                      |

\* aus Daten nach der Markteinführung

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Es gibt kein spezifisches Antidot für Zokovea. Im Falle einer Überdosierung sollten allgemeine unterstützende Maßnahmen entsprechend dem Krankheitsbild und den Symptomen des Patienten eingeleitet werden.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung, Proteasehemmer, ATC-Code: J05AE16.

#### Wirkmechanismus

Ensitrelvir hemmt selektiv die 3C-like(3CL)-Protease von SARS-CoV-2, ein essenzielles Enzym für die Prozessierung des Polyproteins, das durch das SARS-CoV-2-Gen kodiert wird, und hemmt so auch

die SARS-CoV-2-Replikation. Die 50%ige Hemmkonzentration ( $IC_{50}$ ) von Ensitrelvir für die 3CL-Proteaseaktivität von SARS-CoV-2 betrug 0,0132  $\mu\text{mol/l}$ .

### Antivirale Aktivität

Die antivirale Aktivität von Ensitrelvir gegen klinische Isolate von SARS-CoV-2, einschließlich Virusstämmen mit Mutationen im Spike-Protein wie 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) und Omicron (B.1.1.529), wurde mit VeroE6/TMPRSS2-Zellen bestimmt. Die 50%ige effektive Konzentration ( $EC_{50}$ ) von Ensitrelvir für SARS-CoV-2 lag zwischen 0,20 und 0,99  $\mu\text{mol/l}$ .

Aminosäuresubstitutionen von D48G, M49L, P52S, S144A und M49L/S144A der nsp5-Region von SARS-CoV-2 wurden nach der Viruspassage bei Vorhandensein von Ensitrelvir *in vitro* identifiziert. Die *Fold-Change*-Werte für Ensitrelvir gegen rekombinantes SARS-CoV-2 mit D48G, M49L, P52S, S144A und M49L/S144A betrugen 4,3; 17; 3,7; 9,2 bzw. 100.

In der Studie 2206T1331 lagen von insgesamt 243 Teilnehmern mit einem positiven PCR-Befund nach der Dosisgabe (Zentrallabor) in der Ensitrelvir-Gruppe der mITT-Population (1.030 Teilnehmer) bei insgesamt 51 Teilnehmern die nsp5-Sequenzdaten nach der Dosisgabe vor. Bei 19 der 51 Teilnehmer wurden die Ensitrelvir-TEAASs in nsp5 nachgewiesen: M49L bei 10 Teilnehmern, T25A bei 4 Teilnehmern, M49I bei 3 Teilnehmern und P52S bei 3 Teilnehmern (davon 1 Teilnehmer mit M49L und T25A).

Die *Fold-Change*-Werte für Ensitrelvir gegen rekombinantes SARS-CoV-2 mit T25A, M49I, M49L und P52S betrugen 14,4; 5,3; 17 bzw. 3,7.

Definition von Ensitrelvir-TEAAS: Aminosäuresubstitution bestätigt bei  $\geq 3$  Teilnehmern, die behandlungsbedingte Aminosäuresubstitutionen mit einer Mutationshäufigkeit  $\geq 15\%$  und  $\geq 2,5$ -fach (relativ zu Placebo) im Verhältnis der Teilnehmer mit behandlungsbedingter Aminosäuresubstitution mit einer Mutationshäufigkeit  $\geq 15\%$  in einer der Ensitrelvir-Gruppen in der ITT-Population aufweisen.

### Pharmakodynamische Wirkungen

Es wurde keine QTc-Verlängerung im Plasmakonzentrationsbereich von Ensitrelvir beobachtet, herangezogen wurde eine Konzentrations-QTc-Analyse auf der Grundlage der Daten nach Einzeldosen von Ensitrelvir 20 bis 2.000 mg.

### Klinische Wirksamkeit

#### *Studie 2206T1331*

Dies war eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ensitrelvir in der Prävention einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion von Haushaltskontakten einer Person mit symptomatischer COVID-19 innerhalb von 72 Stunden. Die Studie wurde in den folgenden Ländern durchgeführt: Argentinien, Japan, Südafrika, Vereinigte Staaten und Vietnam. Geeignete Teilnehmer (mindestens 12 Jahre alt) wurden nach dem Zufallsprinzip entweder der Ensitrelvir-Gruppe oder der Placebo-Gruppe zugewiesen (1:1).

- Ensitrelvir-Gruppe:  
Als Aufsättigungsdosis wurden 375 mg an Tag 1 verabreicht. Danach wurden 125 mg als Erhaltungsdosis an den Tagen 2 bis 5 verabreicht.
- Placebo-Gruppe:  
Das entsprechende Placebo wurde 5 Tage lang einmal täglich verabreicht.

Insgesamt wurden 2.387 Teilnehmer randomisiert und 2.041 Teilnehmer wurden in das mITT-Set aufgenommen. Das mITT-Set war definiert als alle randomisierten Teilnehmer, die das Arzneimittel

erhalten hatten und die beim Screening ein bestätigtes negatives RT-PCR-Ergebnis für SARS-CoV-2 hatten (Zentrallabor).

In der Gruppe mit Ensitrelvir betrug der Anteil der Männer 43,3 %, in der Placebo-Gruppe 38,0 %; der Anteil der Frauen betrug in der Gruppe mit Ensitrelvir 56,7 %, in der Placebo-Gruppe 62,0 %. In der Gruppe mit Ensitrelvir lag der Anteil der 12- bis < 18-Jährigen bei 6,2 % und in der Placebo-Gruppe bei 5,3 %; der Anteil der 18- bis 64-Jährigen betrug in der Gruppe mit Ensitrelvir 84,2 % und in der Placebo-Gruppe 85,8 %; und der Anteil der mindestens 65-Jährigen lag in der Gruppe mit Ensitrelvir bei 9,6 %, in der Placebo-Gruppe bei 8,9 %.

Eine symptomatische COVID-19-Erkrankung wurde definiert als ein durch das Zentrallabor bestätigter positiver RT-PCR-Test und das Auftreten (oder die Verschlechterung [zunehmender Symptomscore gegenüber Baseline] bei vorbestehenden COVID-19-artigen Symptomen) von  $\geq 1$  der 14 spezifizierten COVID-19-Symptome für mindestens 48 Stunden.

Der primäre Endpunkt, der Anteil der Teilnehmer mit symptomatischer COVID-19-Erkrankung bis Tag 10 (95-%-KI) in der mITT-Population, betrug 2,9 % (30/1.030; 95-%-KI: 1,97 %; 4,13 %) in der Ensitrelvir-Gruppe und 9,0 % (91/1.011; 95-%-KI: 7,31 %; 10,94 %) in der Placebo-Gruppe. Das relative Risiko für symptomatisches COVID-19 bei Teilnehmern, die auf Ensitrelvir randomisiert wurden, betrug im Vergleich zu Teilnehmern, die auf Placebo randomisiert wurden, 0,33 (0,22; 0,49) ( $p < 0,0001$ ).

In einer unbereinigten deskriptiven Subgruppenanalyse nach geografischer Region trat in Japan bis Tag 10 bei 11 von 266 Teilnehmern (4,1 %; 95-%-KI: 2,08 %; 7,28 %) in der Ensitrelvir-Gruppe und bei 62 von 270 Teilnehmern (23,0 %; 95-%-KI: 18,08 %; 28,45 %) in der Placebo-Gruppe symptomatisches COVID-19 auf, was einem Risikoverhältnis von 0,18 (95-%-KI: 0,10; 0,33) entspricht. In Nordamerika trat bis Tag 10 bei 15 von 692 Teilnehmern (2,2 %; 95-%-KI: 1,22 %; 3,55 %) in der Ensitrelvir-Gruppe und bei 25 von 683 Teilnehmern (3,7 %; 95-%-KI: 2,38 %; 5,36 %) in der Placebo-Gruppe symptomatisches COVID-19 auf, was einem Risikoverhältnis von 0,60 (95-%-KI: 0,32; 1,12) entspricht. In der Subgruppe restliche Welt (Argentinien, Südafrika und Vietnam) trat bis Tag 10 bei 4 von 72 Teilnehmern (5,6 %; 95-%-KI: 1,53 %; 13,62 %) in der Ensitrelvir-Gruppe und bei 4 von 58 Teilnehmern (6,9 %; 95-%-KI: 1,91 %; 16,73 %) in der Placebo-Gruppe symptomatisches COVID-19 auf, was einem Risikoverhältnis von 0,84 (95-%-KI: 0,27; 2,61) entspricht.

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Zokovea eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Postexpositionsprophylaxe von COVID-19 gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Nach oraler Verabreichung von Ensitrelvir einmal täglich mit einer Aufsättigungsdosis von 375 mg an Tag 1 und einer Erhaltungsdosis von 125 mg an den Tagen 2 bis 5 betrug das geometrische Mittel (CV%) der  $C_{\max}$  und der  $AUC_{0-\tau}$  für Ensitrelvir an Tag 1 19,7  $\mu\text{g/ml}$  (21,1 %) bzw. 325,0  $\mu\text{g} \times \text{h/ml}$  (15,7 %) und an Tag 5 24,8  $\mu\text{g/ml}$  (13,4 %) bzw. 475,5  $\mu\text{g} \times \text{h/ml}$  (15,0 %). Die mediane Zeit bis  $C_{\max}$  ( $T_{\max}$ ) war 2,75 bis 3,25 Stunden. Die absolute Bioverfügbarkeit von Ensitrelvir wurde nicht ermittelt.

### *Wirkung von Nahrung auf die orale Resorption*

Bei gesunden Erwachsenen, die eine einzelne Dosis Ensitrelvir 375 mg nach einer Mahlzeit (nach einem fettreichen, kalorienreichen Frühstück) einnahmen, war die AUC um etwa 25 % erhöht und die mediane  $T_{\max}$  wurde von 2,50 Stunden (im nüchternen Zustand) auf 6,00 Stunden (nach einer Mahlzeit) verlängert, die  $C_{\max}$  von Ensitrelvir wurde jedoch nicht beeinflusst. Es gab keinen klinisch

bedeutsamen Unterschied in der Ensitrelvir-Exposition zwischen der Einnahme mit und ohne Mahlzeit, obwohl die  $T_{\max}$  nach einer Mahlzeit im Vergleich zum nüchternen Zustand verlängert ist.

### Verteilung

Die Serumproteinbindung lag beim Menschen bei 97,7 % bis 98,7 %.

Das geometrische Mittel des scheinbaren Verteilungsvolumens in der terminalen Eliminationsphase betrug nach einmaliger oraler Verabreichung von Ensitrelvir (Suspension) 20 bis 2.000 mg an gesunde erwachsene männliche Japaner im nüchternen Zustand 13,5 bis 20,6 l.

### Biotransformation

Eine *In-vitro*-Studie zeigte, dass mehrere CYP-Enzyme einschließlich CYP3A zur Bildung von Ensitrelvir-Triazol-N-Desmethyl beitrugen.

Wenn eine Einzeldosis Ensitrelvir von gesunden Erwachsenen im nüchternen Zustand eingenommen wurde, wurde im Plasma hauptsächlich unverändertes Ensitrelvir nachgewiesen und der chlorierte Metabolit von Ensitrelvir wurde im Plasma als Metabolit nachgewiesen. Geringfügige Metaboliten wurden im Harn (Ensitrelvir-Triazol-N-Desmethyl, Ensitrelvir-Indazol-N-Desmethyl und ein unbekannter Metabolit 1) und Stuhl (N-deindazolierte Form von Ensitrelvir, Ensitrelvir-Triazol-N-Desmethyl, Ensitrelvir-3-Indazolinon, Ensitrelvir-Indazol-4-Cl und ein anderer unbekannter Metabolit 2) beobachtet.

### Elimination

Die Elimination von Ensitrelvir erfolgt überwiegend über die Galle unter Beteiligung der Nieren. Nach der oralen Verabreichung von [ $^{14}\text{C}$ ]-Ensitrelvir (Suspension) in einer Dosis von 375 mg an gesunde Teilnehmer wurden etwa 65 % und 26 % von Ensitrelvir im Stuhl bzw. Urin wiedergefunden. Unverändertes Ensitrelvir wurde hauptsächlich im Plasma nachgewiesen, was etwa 90 % der gesamten Radioaktivität im Plasma entsprach.

Nach oraler Verabreichung von Ensitrelvir einmal täglich mit einer Aufsättigungsdosis von 375 mg an Tag 1 und einer Erhaltungsdosis von 125 mg an den Tagen 2 bis 5 betrug das geometrische Mittel der terminalen Halbwertszeit an Tag 5 58 Stunden.

### Linearität/Nicht-Linearität

Ensitrelvir zeigte eine nahezu lineare Pharmakokinetik im nüchternen Zustand im Dosisbereich von 20 mg bis 2.000 mg (Suspension) bei gesunden erwachsenen Probanden.

### Besondere Patientengruppen

In einer pharmakokinetischen Populationsanalyse wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Ensitrelvir nach Alter (12 bis 91 Jahre), Geschlecht oder ethnischer Zugehörigkeit / Herkunft beobachtet.

#### *Ältere Patienten*

Die Exposition bei älteren Teilnehmern im Alter ab  $\geq 65$  Jahren war vergleichbar mit der bei gesunden erwachsenen Teilnehmern.

#### *Körpergewicht*

Es zeigte sich ein Trend zu einer höheren Exposition bei geringerem Körpergewicht, aber dies wurde nicht als klinisch bedeutsam angesehen.

### *Kinder und Jugendliche*

Es wurden keine pharmakokinetischen Studien mit Ensitrelvir bei Säuglingen und Kindern unter 12 Jahren durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2).

Die Jugendlichen, die Ensitrelvir erhielten, wogen zwischen 32 kg und 112 kg. Pharmakokinetische Analysen bestätigten, dass die Ensitrelvir-Exposition bei Jugendlichen mit der von Erwachsenen vergleichbar war.

### *Nierenfunktionsstörung*

Mit Ensitrelvir wurden pharmakokinetische Studien bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung durchgeführt.

Im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen ohne Nierenfunktionsstörung stiegen  $C_{\max}$  und  $AUC_{\text{inf}}$  von Ensitrelvir bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung um das 1,32- bzw. 1,44-Fache an, bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung um das 1,33- bzw. 1,49-Fache und bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung um das 1,11- bzw. 1,60-Fache.

Eine Nierenfunktionsstörung hat keinen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Ensitrelvir (siehe Abschnitt 4.2).

### *Leberfunktionsstörung*

Mit Ensitrelvir wurden pharmakokinetische Studien bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung durchgeführt.

Im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen ohne Leberfunktionsstörung betrugen die  $C_{\max}$  und  $AUC_{\text{inf}}$  von Ensitrelvir das 0,89- bzw. das 1,03-Fache bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung, das 0,74- bzw. das 0,87-Fache bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung. Daher hat eine leichte und mittelschwere Leberfunktionsstörung keinen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Ensitrelvir (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wurden keine pharmakokinetischen Studien mit Ensitrelvir durchgeführt (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Basierend auf den Ergebnissen nicht-klinischer allgemeiner Toxizitätsstudien umfassen die schädlichen Wirkungen von Ensitrelvir eine verminderte Nahrungsaufnahme, erniedrigte Erythrozytenparameter, entzündliche Veränderungen in mehreren Organen, eine verminderte Thrombozytenzahl und Erbrechen. Die Befunde werden bei einer 2- bis 3-fach höheren Exposition als der klinischen Expositionsdosis beobachtet. In der 2- und 4-wöchigen oralen Toxizitätsstudie an Affen wurde eine Infiltration durch Entzündungszellen, hauptsächlich mononukleäre Zellen, der Pfortader, der Gallenblase, der Lunge/Bronchie in einer Dosis beobachtet, die dem mindestens 8,0-Fachen der klinischen Expositionsdosis entspricht.

Mit Ensitrelvir wurden keine Studien zur Karzinogenität durchgeführt.

In Dosen, die dem bis zu 8,2- bis 10-Fachen der klinischen Expositionsdosis entsprachen, hatte Ensitrelvir keine Auswirkungen auf die männliche und weibliche Fertilität und frühe Embryonalentwicklung bei Ratten.

In einer embryofetalen Entwicklungsstudie an Ratten rief Ensitrelvir bis zu einer Dosis, die dem 6,6-Fachen der klinischen Expositionsdosis entsprach, keine Missbildungen und keine embryofetale Letalität hervor. Bei 1.000 mg/kg/Tag, einer Dosis, die dem 6,6-Fachen der klinischen

Expositions-dosis entspricht, wurden jedoch eine geringe Nahrungsaufnahme und ein niedriges Körpergewicht bei den Muttertieren sowie eine leichte fetale Wachstumsverzögerung und eine hohe Häufigkeit von kurzen, überzähligen Rippen festgestellt.

In einer embryofetalen Entwicklungsstudie an Kaninchen führte Ensitrelvir bei kontinuierlicher Verabreichung in Dosen, die dem 5,0- bzw. 7,4-Fachen der klinischen Expositions-dosis entsprachen, während der Organogenese des Kaninchens zu embryofetaler Letalität oder Fehlbildungen mit schwerer maternaler Toxizität. Die Veränderungen, die bei Dosen festgestellt wurden, die dem 5,0- bzw. 7,4-Fachen der klinischen Expositions-dosis entsprachen, waren Fehlbildungen des Achsenskeletts, mit Wirbelfehlbildungen assoziierte Veränderungen, etwa Skelettvariationen der Thoraxmitte und Stummelschwanz, sowie eine hohe Häufigkeit vollständig ausgebildeter überzähliger Rippen und/oder überzähliger Lendenwirbel als Skelettvariationen. Darüber hinaus wurde bei einem Muttertier bei Dosen, die dem 5,0-Fachen der klinischen Expositions-dosis entsprachen, ein Abort in Verbindung mit maternaler Toxizität beobachtet.

In einer Studie zur pränatalen und postnatalen Entwicklung sowie zur mütterlichen Funktion bei Ratten wurden bei einer Dosis entsprechend dem 6,6-Fachen der klinischen Exposition eine Verringerung der Überlebensrate am postnatalen Tag 4 sowie Wachstumsverzögerungen bei den Jungtieren beobachtet.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Mannitol (Ph. Eur.) (E 421)  
Croscarmellose-Natrium (E 468)  
Hydroxypropylcellulose (E 463)  
Siliciumdioxid, hochdisperses (E 551)  
Mikrokristalline Cellulose (E 460)  
Magnesiumstearat (E 470b)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC/PCTFE mit Aluminiumfolie-Blistern.

Karton mit einem Blisterstreifen mit insgesamt 7 Tabletten.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Shionogi B.V.  
Herengracht 464,

1017 CA,  
Amsterdam,  
Niederlande

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/26/2062/001

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER  
ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:

**10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Shionogi B.V.  
Herengracht 464  
Amsterdam  
1017 CA  
Niederlande

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG****UMKARTON****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Zokovea 125 mg Tabletten  
Emsitrelvir

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält Emsitrelvir-Fumarsäure, entsprechend 125 mg Emsitrelvir.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE****4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Tablette

7 Tabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

Nicht kauen, zerbrechen oder zerstören.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. VERFALLDATUM**

verw.bis

**8. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG****9. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**10. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**11. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/26/2062/001

**12. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**13. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Zokovea 125 mg Tabletten

**14. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**15. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN****BLISTERPACKUNGEN****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Zokovea 125 mg Tabletten  
Ensitrelovir

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Shionogi und Unternehmenslogo

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Packungsbeilage: Information für Patienten

### Zokovea 125 mg Tabletten Ensitrelovir

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Zokovea und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Zokovea beachten?
3. Wie ist Zokovea einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Zokovea aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Zokovea und wofür wird es angewendet?

Zokovea enthält den Wirkstoff Ensitrelovir. Es ist ein Arzneimittel, das hilft, Virusinfektionen im gesamten Körper zu bekämpfen. Dies ist ein antivirales Arzneimittel zur Anwendung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur Vorbeugung von COVID-19 nach Kontakt mit SARS-CoV-2, dem Virus, das die Erkrankung verursacht.

COVID-19 wird durch ein Virus namens Coronavirus verursacht. Zokovea stoppt die Vermehrung des Virus in den Zellen, was wiederum die Vermehrung des Virus im Körper stoppt. Dies kann Ihrem Körper helfen, die Virusinfektion zu überwinden, und kann verhindern, dass Sie schwer erkranken.

#### 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Zokovea beachten?

##### **Zokovea darf nicht eingenommen werden, wenn:**

- Sie allergisch gegen Ensitrelovir oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- Sie schwanger sind.
- Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen/anwenden, da die Einnahme/Anwendung zusammen mit Zokovea schwerwiegende oder lebensbedrohliche Nebenwirkungen verursachen oder die **Wirkungsweise** von Zokovea beeinflussen kann:
  - Chinidin, Dronedaron, Ranolazin (bei unregelmäßigem Herzschlag)
  - Colchicin (bei Gicht)
  - Pimozid (bei schweren Tics)
  - Lurasidon, Cariprazin (bei Schizophrenie)

- Quetiapin (bei bipolarer Störung)
- Ticagrelor (zur Vorbeugung von Blutgerinnseln)
- Eplerenon, Ivabradin, Mavacamten (bei Herzproblemen)
- Dihydroergotamin, Ergotamin, Methylergometrin (bei Kopfschmerzen)
- Voclosporin (zur Immunsuppression)
- Simvastatin, Lomitapid und Lovastatin (bei hohem Cholesterin)
- Finerenon (bei chronischer Nierenerkrankung)
- Tadalafil (bei pulmonaler arterieller Hypertonie)
- Triazolam, orales Midazolam und Daridorexant (bei Schlafstörungen)
- Venetoclax, Apalutamid, Enzalutamid und Mitotan (bei Krebs)
- Carbamazepin und Phenytoin (bei Epilepsie)
- Rifampicin (bei einigen schwerwiegenden Infektionen, einschließlich Tuberkulose)
- Lumacaftor und Ivacaftor (bei Mukoviszidose)
- Johanniskraut (*Hypericum perforatum*, ein pflanzliches Arzneimittel gegen Depression und Angst)
- Terfenadin (Antihistaminika)
- Naloxegol und Cisaprid (gegen Verstopfung)
- Avanafil und Vardenafil (bei Erektionsstörung des Mannes)

## **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

### **Allergische Reaktionen**

Allergische Reaktionen, einschließlich schwerer allergischer Reaktionen (als „Anaphylaxie“ bezeichnet) können bei Personen auftreten, die Zokovea einnehmen – auch nach nur einer Dosis.

### **Lebererkrankung**

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eine Lebererkrankung haben oder hatten.

### **Kinder und Jugendliche**

Zokovea darf nicht an Kinder unter 12 Jahren verabreicht werden, da dieses Arzneimittel in dieser Altersgruppe nicht untersucht wurde.

### **Einnahme von Zokovea zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen, einschließlich solcher, die angewendet werden für:

Blut- und Herzerkrankungen (Herz-Kreislauf-Erkrankungen):

- ungleichmäßigen Herzschlag, etwa Disopyramid
- Bluthochdruck, etwa Amlodipin, Nifedipin, Felodipin, Verapamil
- Herzprobleme, etwa Guanfacin, Riociguat, Digoxin
- hohem Cholesterinspiegel im Blut, etwa Atorvastatin, Rosuvastatin

Infektionskrankheiten:

- Infektionen, etwa Erythromycin, Rifabutin (Antibiotika)
- Pilzinfektionen, etwa Itraconazol (Antimykotika)
- HIV-Infektion, etwa Maraviroc, Efavirenz, Etravirin

psychische Erkrankungen:

- psychische oder affektive Störungen, etwa Haloperidol, Aripiprazol
- Psychose, etwa Bromocriptin (Dopaminrezeptoragonisten)
- Stress, etwa Zopiclon, parenterales Midazolam (Sedativa und Hypnotika)

entzündliche Erkrankungen:

- Entzündung, etwa Budesonid, Ciclesonid, Dexamethason, Methylprednisolon (Steroide und Corticosteroide)
- rheumatoide Arthritis, Psoriasis-Arthritis, Spondylitis ankylosans oder Colitis ulcerosa, etwa Tofacitinib, Methotrexat

andere Erkrankungen:

- starke Schmerzen, etwa Fentanyl, Oxycodon, Methadon, Buprenorphin
- Lungenprobleme, etwa Salmeterol
- Nierenerkrankung, etwa Cinacalcet, Tolvaptan
- Verdauungsprobleme, etwa Aprepitant, Loperamid
- überaktive Blase, etwa Tolterodin, Oxybutynin
- Erektionsstörung (auch als Impotenz bezeichnet), etwa Sildenafil, Tadalafil
- Krebs, etwa Docetaxel, Temsirolimus, Gefitinib, Dasatinib, Erlotinib, Lapatinib, Bortezomib, Imatinib, Sunitinib, Bosutinib, Cabazitaxel, Crizotinib, Panobinostat, Ponatinib, Ruxolitinib, Axitinib, Nilotinib, Irinotecan, Vincristin, Vinblastin, Ibrutinib, Neratinib
- Autoimmunerkrankung oder Organtransplantation, etwa Ciclosporin, Tacrolimus, Everolimus, Sirolimus
- Epilepsie (Krampfanfälle), etwa Phenobarbital, Primidon
- Kopfschmerzen, etwa Eletriptan
- Arzneimittel zur Blutverdünnung (Antikoaganzien), etwa Warfarin, Apixaban, Cilostazol, Dabigatran oder Rivaroxaban
- Arzneimittel gegen gutartige Prostatahyperplasie, etwa Alfuzosin oder Silodosin

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Bei vielen Arzneimitteln treten Wechselwirkungen mit Ensitrelvir auf. **Führen Sie eine Liste Ihrer Arzneimittel**, um sie Ihrem Arzt und Apotheker zu zeigen.

Beginnen Sie nicht mit der Einnahme eines neuen Arzneimittels, ohne Ihren Arzt oder Apotheker darüber zu informieren. Er kann Ihnen sagen, ob es unbedenklich ist, Zokovea zusammen mit anderen Arzneimitteln einzunehmen.

### **Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Sie dürfen Zokovea nicht einnehmen, wenn Sie schwanger sind.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Ensitrelvir und für zwei Wochen nach der letzten Dosis Ensitrelvir eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Vor Beginn der Behandlung ist eine Schwangerschaft auszuschließen.

Aus Vorsichtsgründen sollten Sie Ihr Kind während der Einnahme von Zokovea und für 2 Wochen nach dem Absetzen von Zokovea nicht stillen. Dies liegt daran, dass es keine Informationen zur Anwendung von Zokovea in der Stillzeit gibt und nicht bekannt ist, ob das Arzneimittel in die Muttermilch übergeht.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Zokovea hat voraussichtlich keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

### **Zokovea enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

### **3. Wie ist Zokovea einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

#### **Welche Menge eingenommen wird**

Ein Behandlungszyklus dauert 5 Tage.

Die empfohlene Dosis beträgt:

- Tag 1: Nehmen Sie 3 Tabletten gleichzeitig ein (Gesamtdosis 375 mg)
- Tage 2, 3, 4 und 5: Nehmen Sie 1 Tablette pro Tag (125 mg)

#### **Wie ist es einzunehmen?**

Zokovea sollte so bald wie möglich und innerhalb von 72 Stunden nach engem Kontakt mit einer Person, die COVID-19 hat, eingenommen werden.

Zokovea kann sowohl zu den Mahlzeiten als auch außerhalb der Mahlzeiten eingenommen werden:

- Schlucken Sie die Tabletten im Ganzen mit Wasser
- Die Tabletten nicht kauen, zerbrechen oder zerstoßen.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von Zokovea eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie zu viel Zokovea eingenommen haben, rufen Sie sofort Ihren Arzt oder Apotheker an oder begeben Sie sich sofort in die Notaufnahme des nächstgelegenen Krankenhauses.

#### **Wenn Sie die Einnahme von Zokovea vergessen haben**

Wenn Sie eine Dosis vergessen haben, nehmen Sie sie ein, sobald Sie daran denken. Wenn die nächste Dosis jedoch kurz bevorsteht, lassen Sie die versäumte Dosis aus und nehmen Sie Ihre nächste normale Dosis zur geplanten Zeit ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

#### **Wenn Sie die Einnahme von Zokovea abbrechen**

Auch wenn Sie sich besser fühlen, beenden Sie die Einnahme dieses Arzneimittels nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt. Sie sollten die Einnahme dieses Arzneimittels jedoch abbrechen, wenn bei Ihnen Anzeichen einer schweren allergischen Reaktion auftreten, wie in Abschnitt 4 der Packungsbeilage beschrieben.

Wenn Sie Fragen zu diesem Arzneimittel haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

### **Schwerwiegende Nebenwirkungen:**

Beenden Sie die Einnahme von Zokovea und wenden Sie sich **sofort** an einen Arzt oder suchen Sie die nächstgelegene Notaufnahme auf, wenn eines der folgenden Symptome auftritt:

#### **Anzeichen einer schwerwiegenden allergischen Reaktion (Häufigkeit nicht bekannt)**

- Schluck- oder Atembeschwerden
- Schwellung von Zunge, Mund und Gesicht
- Engegefühl im Hals
- Heiserkeit
- Jucken
- Hautausschlag

### **Andere Nebenwirkungen:**

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

#### **Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Kopfschmerzen
- Durchfall
- Übelkeit (Breachreiz)
- erhöhte Blutspiegel bestimmter Fette (Lipide), sogenannter Triglyzeride

#### **Gelegentlich** (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- erhöhte Blutspiegel einer Substanz, die von der Leber produziert wird (Bilirubin)
- Erbrechen
- Bauchbeschwerden (abdominale Beschwerden)
- Verdauungsstörungen (Dyspepsie)
- Hautausschlag
- Ekzem
- juckender Ausschlag (Urtikaria)
- juckende Haut (Pruritus)

#### **Selten** (kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen)

- Hautallergie wie Ausschlag, Rötung und kleine erhabene Beulen (Medikamentenausschlag)

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Zokovea aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton oder der Blisterpackung nach „verw. bis“ bzw. „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Zokovea enthält**

Der Wirkstoff ist Ensitrelvir. Jede Tablette enthält Ensitrelvir-Fumarsäure, entsprechend 125 mg Ensitrelvir.

Die sonstigen Bestandteile sind Mannitol (E 421), Croscarmellose-Natrium (E 468), Hydroxypropylcellulose (E 463), hochdisperses Siliciumdioxid (E 551), mikrokristalline Cellulose (E 460) und Magnesiumstearat (E 470b).

### **Wie Zokovea aussieht und Inhalt der Packung**

Ca. 9 mm große runde, weiße bis gelblich-weiße Tabletten, eine Seite geprägt mit dem Firmenlogo und „711“, die andere mit „125“.

Zokovea ist in einem Karton verpackt, der einen PVC/PCTFE-Blisterstreifen mit insgesamt 7 Tabletten enthält.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

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

### **Hersteller**

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**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](mailto:contact@shionogi.eu)

### **Deutschland**

Shionogi GmbH  
Tel: +49 (0) 30 2062980 66  
[kontakt@shionogi.eu](mailto:kontakt@shionogi.eu)

**España**

Shionogi SLU

Tel.: +34 911 239 258

[contacta@shionogi.eu](mailto:contacta@shionogi.eu)

**France**

Shionogi SAS

Tél: +33 (0)1 86 65 58 06

[contactfrance@shionogi.eu](mailto:contactfrance@shionogi.eu)

**Italia**

Shionogi Srl

Tel: +39 06 94 805 118

[contacttaci@shionogi.eu](mailto:contacttaci@shionogi.eu)

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.