

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zokovea 125 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat ensitrelvir-fumaarzuur overeenkomend met 125 mg ensitrelvir.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Ronde, witte tot lichtgeel-witte tabletten van ongeveer 9 mm, op de ene kant bedrukt met het bedrijfslogo en “711”, en op de andere kant met “125”.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Zokovea is geïndiceerd voor profylaxe na blootstelling aan COVID-19 bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder.

Zokovea moet worden gebruikt in overeenstemming met officiële aanbevelingen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder

De aanbevolen dosering voor patiënten van 12 jaar en ouder is 375 mg ensitrelvir oraal eenmaal daags op dag 1 en 125 mg eenmaal daags van dag 2 tot en met 5 gedurende in totaal 5 dagen.

Het wordt aanbevolen om zo snel mogelijk en binnen 72 uur na nauw contact met een persoon met SARS-CoV-2-infectie te starten met de toediening (zie rubriek 5.1).

Gemiste dosis

In het geval van een gemiste dosis moet de patiënt die zo snel mogelijk innemen en het normale innameschema hervatten. Als het bijna tijd is voor de volgende dosis, mag de patiënt de gemiste dosis niet innemen, en in plaats daarvan moet hij/zij de volgende dosis op het normaal geplande tijdstip innemen. De patiënt mag geen dubbele dosis nemen om een vergeten dosis in te halen.

Specifieke patiëntgroepen

Leverinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met lichte of matig ernstige leverinsufficiëntie. Zokovea wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Nierinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten van 65 jaar of ouder (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Zokovea bij kinderen jonger dan 12 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Dit geneesmiddel kan met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2). De tabletten moeten in hun geheel worden doorgeslikt met water en mogen niet worden gekauwd, gebroken of geplet.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Zwangere vrouwen (zie rubriek 4.4 en 4.6).

De hieronder vermelde geneesmiddelen zijn enkele voorbeelden en vormen geen volledige lijst van alle mogelijke geneesmiddelen die gecontra-indiceerd zijn met ensitrelvir.

Geneesmiddelen die voor de klaring sterk afhankelijk zijn van CYP3A en waarbij verhoogde plasmaconcentraties in verband zijn gebracht met ernstige en/of levensbedreigende reacties:

- Antianginaal: ranolazine
- Antiaritmica: dronedaron, kinidine
- Kankergeneesmiddelen: venetoclax (bij opstart van de dosis en tijdens de dosisopbouwfase bij patiënten met chronische lymfatische leukemie/klein lymfocytair lymfoom)
- Jichtgeneesmiddelen: colchicine (bij patiënten met nier- en/of leverinsufficiëntie)
- Antihistaminica: terfenadine
- Antipsychotica: lurasidon, pimozide, quetiapine
- Antitrombotica: ticagrelor
- Cardiovasculaire geneesmiddelen: eplerenon, ivabradine
- Cardiale myosineremmer: mavacamten (bij patiënten met een slecht metaboliseerderfenotype voor CYP2C19 of onbepaald CYP2C19-fenotype)
- Ergotderivaten: dihydro-ergotamine, ergotamine, methylergometrine
- GI-motiliteitsmiddelen: cisapride
- Immunosuppressiva: voclosporine
- Lipidenmodificerende geneesmiddelen: simvastatine, lovastatine, lomitapide
- Mineralocorticoïdreceptorantagonisten: finerenon
- Neuropsychiatrische middelen: cariprazine
- Opioidantagonisten: naloxegol
- PDE5-remmers: avanafil, tadalafil bij gebruik voor pulmonale arteriële hypertensie (PAH), vardenafil
- Sedativa/hypnotica: daridorexant, oraal midazolam, triazolam

Vanwege de lange halfwaardetijd van ensitrelvir en een tijdsafhankelijk mechanisme kan het enzymremmend effect op CYP3A na behandeling met ensitrelvir 1-2 weken lang worden gehandhaafd.

Geneesmiddelen die krachtige CYP3A-inductoren zijn waarbij significant verlaagde plasmaconcentraties van ensitrelvir in verband kunnen worden gebracht met mogelijk verlies van virologische respons en mogelijke resistentie:

- Antibiotica: rifampicine
- Kankergeneesmiddelen: apalutamide, enzalutamide, mitotaan
- Anti-epileptica: carbamazepine, fenytoïne
- Transmembraangeleidingsregulator-potentiators voor cystische fibrose: lumacaftor/ivacaftor
- Kruidenproducten: sint-janskruid (*Hypericum perforatum*)

Zokovea mag niet onmiddellijk worden opgestart na stopzetting van krachtige CYP3A-inductoren vanwege de langere doorwerking van de onlangs gestopte CYP3A-inductor (zie rubriek 4.5).

Een multidisciplinaire benadering (bijv. met artsen en specialisten in klinische farmacologie) moet worden overwogen om de aanvangstijd van Zokovea te bepalen, rekening houdend met de langere doorwerking van de onlangs gestopte CYP3A-inductor en de noodzaak om Zokovea binnen 72 uur te starten na nauw contact met een persoon met SARS-CoV-2-infectie (zie rubriek 4.2).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken. Zwangerschap moet worden uitgesloten voordat de behandeling wordt gestart (zie rubriek 4.3 en 4.6).

Interactie met andere geneesmiddelen

Aangezien ensitrelvir een wisselwerking kan hebben met CYP3A-inductoren of geneesmiddelen die substraten zijn van CYP3A, P-gp of BCRP, dienen gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen zorgvuldig te worden beoordeeld voordat Zokovea wordt voorgeschreven (zie rubriek 4.3 en 4.5).

Overgevoeligheidsreacties

Anafylaxie en anafylactische shock zijn gemeld met ensitrelvir (zie rubriek 4.8). Als er klachten en verschijnselen van een klinisch significante anafylaxie optreden, moet de behandeling onmiddellijk worden stopgezet en moet er passende medicatie en/of ondersteunende zorg worden gestart.

Ernstige leverinsufficiëntie

Er zijn geen farmacokinetische en klinische gegevens beschikbaar van patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. Zokovea wordt daarom niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

Hulpstoffen met bekend effect

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere geneesmiddelen op ensitrelvir

Ensitrelvir is een CYP3A-, P-gp- en BCRP-substraat.

CYP-inductie

De sterke CYP3A-inductor carbamazepine (100 mg tweemaal daags [dag 1 tot en met 3], 200 mg tweemaal daags [dag 4 tot en met 6], 300 mg tweemaal daags [dag 7 tot en met 18]) verminderde de AUC van ensitrelvir met 46%.

Het effect van een matig sterke inductor is naar verwachting kleiner, maar een klinisch relevant effect kan niet worden uitgesloten.

Gelijktijdige toediening van ensitrelvir met geneesmiddelen die CYP3A induceren, kan de plasmaconcentraties van ensitrelvir verlagen en het therapeutisch effect ervan verminderen.

Gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A-inductoren met ensitrelvir is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3) en gelijktijdig gebruik van matig sterke CYP3A-inductoren met ensitrelvir wordt niet aanbevolen, maar als dit nodig is moet de voorschrijver zich ervan bewust zijn dat dit kan leiden tot een verminderde blootstelling aan ensitrelvir en mogelijk verlies van virologische respons.

CYP-remming

De sterke CYP3A-remmer itraconazol (200 mg tweemaal daags op dag 1 en daarna 200 mg eenmaal daags) verhoogde de AUC van ensitrelvir met een factor 1,31. Dit wordt niet als klinisch relevant beschouwd, en ensitrelvir kan worden gebruikt met CYP3A-remmers. Aangezien itraconazol ook een P-gp- en BCRP-remmer is, kan ensitrelvir ook worden gebruikt met remmers van deze transporters.

Effecten van ensitrelvir op andere geneesmiddelen

Ensitrelvir is een sterke CYP3A4-remmer.

CYP3A4-substraten

Zokovea is een sterke CYP3A-remmer, aangezien ensitrelvir 375/125 mg de $C_{\max}$ en AUC van midazolam met respectievelijk een factor 2,80 en 6,77 verhoogde en de plasmaconcentraties verhoogt van geneesmiddelen die voornamelijk door CYP3A worden gemetaboliseerd. Gelijktijdige toediening van ensitrelvir met geneesmiddelen die sterk afhankelijk zijn van CYP3A voor klaring en waarbij verhoogde plasmaconcentraties in verband zijn gebracht met ernstige en/of levensbedreigende voorvallen is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Gelijktijdige toediening van andere CYP3A-substraten die kunnen leiden tot mogelijk belangrijke interacties (zie tabel 1) mag alleen worden overwogen als het voordeel zwaarder weegt dan het risico.

P-glycoproteïnesubstraten

Ensitrelvir (een enkele dosis van 500 mg) verhoogde de $C_{\max}$ en $AUC_{0-\infty}$ van het P-gp-substraat digoxine met een factor 2,17 en 1,31, dus ensitrelvir is een remmer van P-gp. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige behandeling met gevoelige P-gp-substraten met een smalle therapeutische index (bijv. digoxine, dabigatran). Nauwgezette monitoring voor de veiligheid en werkzaamheid van het geneesmiddel moet worden uitgevoerd en de dosis kan dienovereenkomstig worden aangepast.

BCRP-substraten

Ensitrelvir (een enkele dosis van 500 mg) verhoogde de $C_{\max}$ en $AUC_{0-\infty}$ van het BCRP-substraat rosuvastatine met een factor 1,97 en 1,65, dus ensitrelvir is een remmer van BCRP. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige behandeling met gevoelige BCRP-substraten met een smalle therapeutische index.

OAT3-substraten

Op basis van *in-vitro*-onderzoeken bestaat de mogelijkheid dat ensitrelvir OAT3 remt bij klinisch relevante concentraties. Er is geen *in-vivo*-onderzoek uitgevoerd. Voorzichtigheid is geboden wanneer OAT3-substraten met een smalle therapeutische index (bijv. methotrexaat) gelijktijdig worden toegediend.

Orale anticonceptiemiddelen

De effecten van de klinische dosis ensitrelvir op de PK van gecombineerde orale anticonceptiemiddelen (ethinylestradiol en drospirenon) werden onderzocht. Ensitrelvir had geen

invloed op de PK van ethinylestradiol en verhoogde de AUC van drospirenon met een factor 1,81. Dit wordt niet klinisch relevant geacht.

Corticosteroïden

Het effect van ensitrelvir (750 mg op dag 1 en 250 mg op dag 2 tot en met 5) op de farmacokinetiek van dexamethason en prednisolon (beide CYP3A4-substraten) werd onderzocht. De blootstelling aan dexamethason nam toe bij gelijktijdige toediening van ensitrelvir en dit effect nam in de loop van de tijd af na de laatste dosis ensitrelvir. De C_{max} en AUC_{0-inf} van dexamethason op dag 5 stegen met een factor 1,47 en een factor 3,47 en die op dag 9 stegen met een factor 1,24 en een factor 2,38 en die op dag 14 (10^{de} dag na de laatste dosis ensitrelvir) stegen met een factor 1,17 en een factor 1,58, vergeleken met die na toediening van een enkelvoudige dosis van alleen dexamethason. Voorzichtigheid is geboden in geval van gelijktijdige behandeling met dexamethason. Toediening van ensitrelvir had geen klinisch betekenisvol effect op de farmacokinetiek van prednisolon.

Substraten van CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 of CYP2C19

In-vitro-onderzoeken met ensitrelvir toonden remmende effecten op CYP2C8 en inductieve effecten op CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 en CYP2C19. Er zijn geen *in-vivo*-onderzoeken uitgevoerd. Ensitrelvir kan de blootstelling aan substraten van CYP2B6 (bijv. bupropion), CYP2C9 (bijv. S-warfarine) en CYP2C19 (bijv. omeprazol) verlagen. Bovendien kan ensitrelvir de blootstelling aan substraten van CYP2C8 (bijv. repaglinide) verhogen of verlagen.

Geneesmiddelen vermeld in tabel 1 zijn een leidraad en vormen geen volledige lijst van alle mogelijke geneesmiddelen die gecontra-indiceerd zijn of een wisselwerking kunnen hebben met ensitrelvir.

Tabel 1. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelklasse	Geneesmiddel binnen klasse (verandering in AUC, verandering in C_{max})	Klinische opmerkingen
Alfa ₁ -adrenoreceptorantagonist	↑ Alfuzosine	Gelijktijdig gebruik met ensitrelvir wordt niet aanbevolen, aangezien de concentraties van alfuzosine in het bloed kunnen toenemen.
Alfa-adrenoreceptorantagonist	↑ Silodosine	Gelijktijdig gebruik met ensitrelvir wordt niet aanbevolen, aangezien de concentraties van silodosine in het bloed kunnen toenemen.
Analgetica (narcotica)	↑ Buprenorfine ↑ Fentanyl ↑ Methadon ↑ Oxycodon	Ensitrelvir remt CYP3A en zal daarom naar verwachting de plasmaconcentraties van deze narcotische analgetica verhogen. Als gelijktijdig gebruik met ensitrelvir noodzakelijk is, overweeg dan een dosisverlaging van deze narcotische analgetica en houd nauwlettend toezicht op therapeutische effecten en bijwerkingen (waaronder onderdrukte ademhaling). Raadpleeg de individuele SmPC voor meer informatie.
Antianginaal	↑ Ranolazine	Gelijktijdige toediening zal waarschijnlijk leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van ranolazine en is daarom gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Antiaritmica	↑ Dronedaron ↑ Kinidine	Gelijktijdige toediening zal waarschijnlijk leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van dronedaron en kinidine en is daarom gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Tabel 1. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelklasse	Geneesmiddel binnen klasse (verandering in AUC, verandering in C_{max})	Klinische opmerkingen
	↑ Disopyramide	Ensitrelvir kan de plasmaconcentraties van disopyramide verhogen, wat kan leiden tot een verhoogd risico op bijwerkingen, zoals hartritmestoornissen. Voorzichtigheid is geboden en monitoring van de therapeutische concentratie wordt aanbevolen voor disopyramide, indien beschikbaar.
Antibiotica	↑ Erytromycine	Ensitrelvir remt CYP3A en zal daarom naar verwachting de plasmaconcentraties van erytromycine verhogen. Nauwgezette monitoring van therapeutische effecten en bijwerkingen wordt aanbevolen wanneer erytromycine gelijktijdig wordt toegediend met ensitrelvir.
Kankergeneesmiddelen	↑ Apalutamide	Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd vanwege mogelijk verlies van virologische respons van ensitrelvir, aangezien apalutamide een matig sterke tot sterke CYP3A4-inductor is (zie rubriek 4.3). Daarnaast kan ensitrelvir de plasmaconcentraties van apalutamide verhogen, wat kan leiden tot mogelijk ernstige bijwerkingen, waaronder epileptische aanval.
	↑ Neratinib	Ensitrelvir kan de plasmaconcentraties van neratinib verhogen. Gelijktijdige toediening van neratinib met ensitrelvir wordt daarom niet aanbevolen. Raadpleeg de SmPC van neratinib voor meer informatie.

Tabel 1. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelklasse	Geneesmiddel binnen klasse (verandering in AUC, verandering in C_{max})	Klinische opmerkingen
	Enzalutamide	Enzalutamide is een sterke CYP3A4-inductor en gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd vanwege mogelijk verlies van virologische respons (zie rubriek 4.3).
Kankergeneesmiddelen	↑ Axitinib ↑ Bortezomib ↑ Bosutinib ↑ Cabazitaxel ↑ Crizotinib ↑ Dasatinib ↑ Docetaxel ↑ Erlotinib ↑ Gefitinib ↑ Imatinib ↑ Irinotecan ↑ Lapatinib ↑ Nilotinib ↑ Panobinostat ↑ Ponatinib ↑ Ruxolitinib ↑ Sunitinib ↑ Temsirolimus	Ensirelvir kan de plasmaconcentraties verhogen, wat leidt tot een hogere kans op bijwerkingen. Raadpleeg de individuele SmPC voor meer informatie.
	Mitotaan	Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd vanwege mogelijk verlies van virologische respons (zie rubriek 4.3).
	↑ Ibrutinib	Plasmaconcentraties van ibrutinib kunnen toenemen als gevolg van CYP3A-remming door ensirelvir, wat leidt tot een hoger risico op toxiciteit, waaronder risico op tumorlyssyndroom. Gelijktijdige toediening van ibrutinib en ensirelvir moet worden vermeden. Als het voordeel zwaarder weegt dan het risico en ensirelvir moet worden gebruikt, verlaag dan de dosis ibrutinib tot 140 mg en monitor de patiënt nauwlettend op toxiciteit.

Tabel 1. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelklasse	Geneesmiddel binnen klasse (verandering in AUC, verandering in C_{max})	Klinische opmerkingen
	↑ Venetoclax	Plasmaconcentraties kunnen toenemen als gevolg van CYP3A-remming door ensitrelvir, wat leidt tot een hoger risico op tumorlyssyndroom bij opstart van de dosis en tijdens de dosisopbouwfase; daarom is het gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Bij patiënten die de dosisopbouwfase hebben voltooid en een stabiele dagelijkse dosis venetoclax krijgen, dient de dosis venetoclax te worden verlaagd tot 100 mg of minder (of ten minste 75% als deze al om andere redenen werd gewijzigd) bij gebruik met sterke CYP3A-remmers.
	↑ Ivosidenib	Ensitrelvir kan de plasmaconcentraties van ivosidenib verhogen, wat het risico op toxiciteit, waaronder het risico op ernstige bijwerkingen zoals verlenging van het QT-interval, kan verhogen. Ivosidenib is ook een CYP3A-inductor en dit kan leiden tot een verminderde blootstelling aan ensitrelvir en mogelijk verlies van virologische respons. Gelijktijdige toediening moet worden vermeden (raadpleeg de SmPC van ivosidenib voor meer informatie).
	↑ Vincristine ↑ Vinblastine	Plasmaconcentraties kunnen verhoogd zijn bij gelijktijdige toediening met ensitrelvir, wat leidt tot een hogere kans op bijwerkingen.

Tabel 1. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelklasse	Geneesmiddel binnen klasse (verandering in AUC, verandering in C_{max})	Klinische opmerkingen
Antistollingsgeneesmiddelen	↑ Apixaban	Gecombineerde P-gp- en sterke CYP3A4-remmers verhogen de bloedspiegels van apixaban en verhogen het risico op bloeding. Doseringaanbevelingen voor gelijktijdige toediening van apixaban met ensitrelvir zijn afhankelijk van de dosis apixaban. Bij doses apixaban van 5 mg of 10 mg tweemaal daags de dosis apixaban met 50% verlagen. Gelijktijdige toediening met ensitrelvir vermijden bij patiënten die al apixaban 2,5 mg tweemaal daags gebruiken.
	↑ Cilostazol	Plasmaconcentraties van cilostazol kunnen hoger zijn als gevolg van CYP3A-remming door ensitrelvir. Dosisaanpassing van cilostazol wordt aanbevolen. Raadpleeg de SmPC van cilostazol voor meer informatie.
	↑ Warfarine	Het wordt aanbevolen om de antistollingsparameters te controleren wanneer warfarine gelijktijdig wordt toegediend met ensitrelvir.
	↑ Dabigatran	Gelijktijdige toediening van ensitrelvir zal naar verwachting de dabigatranconcentraties verhogen (vanwege remming van P-gp), wat leidt tot een hoger risico op bloeding. De dosis dabigatran verlagen of gelijktijdig gebruik vermijden.

Tabel 1. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelklasse	Geneesmiddel binnen klasse (verandering in AUC, verandering in C_{max})	Klinische opmerkingen
	↑ Rivaroxaban	Remming van CYP3A en P-gp leidt tot verhoogde plasmaspiegels en farmacodynamische effecten van rivaroxaban, wat kan leiden tot een hoger risico op bloeding. Daarom wordt het gebruik van ensitrelvir niet aanbevolen bij patiënten die rivaroxaban krijgen.
Anti-epileptica	Carbamazepine	Carbamazepine verlaagt AUC en C _{max} van ensitrelvir met maximaal respectievelijk 46% en 38%. Carbamazepine is een sterke CYP3A4-inductor en gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd vanwege mogelijk verlies van virologische respons (zie rubriek 4.3).
	Fenytoïne	Fenytoïne is een sterke CYP3A4-inductor en gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd vanwege mogelijk verlies van virologische respons (zie rubriek 4.3).
	Fenobarbital Primidon	Fenobarbital en primidon zijn matig sterke CYP3A4-inductoren en dit kan leiden tot een verminderde blootstelling aan ensitrelvir en mogelijk verlies van virologische respons.

Tabel 1. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelklasse	Geneesmiddel binnen klasse (verandering in AUC, verandering in C_{max})	Klinische opmerkingen
Schimmelwerende middelen	↑ Itraconazol	Itraconazol is een sterke CYP3A4-remmer en verhoogt de AUC en C _{max} van ensitrelvir met respectievelijk 31% en 24%, wat niet als klinisch relevant wordt beschouwd. Ensitrelvir remt CYP3A en zal daarom naar verwachting de plasmaconcentraties van itraconazol verhogen. Nauwgezette controle van therapeutische effecten en bijwerkingen wordt aanbevolen wanneer itraconazol gelijktijdig wordt toegediend met ensitrelvir.
Jichtgeneesmiddelen	↑ Colchicine	Verwacht wordt dat de concentraties van colchicine toenemen bij gelijktijdige toediening met ensitrelvir vanwege CYP3A4-remming. Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd bij patiënten met nier- en/of leverinsufficiëntie vanwege de mogelijkheid van ernstige en/of levensbedreigende reacties (zie rubriek 4.3). Raadpleeg voor patiënten met een normale nierfunctie de SmPC van colchicine.
Antihistaminica	↑ Terfenadine	Verhoogde plasmaconcentraties van terfenadine, waardoor het risico op ernstige aritmieën door dit middel toeneemt. Gelijktijdig gebruik met ensitrelvir is daarom gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Tabel 1. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelklasse	Geneesmiddel binnen klasse (verandering in AUC, verandering in C_{max})	Klinische opmerkingen
Antimycobacteriële geneesmiddelen	Rifampicine	Rifampicine is een sterke CYP3A4-inductor en gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd vanwege mogelijk verlies van virologische respons (zie rubriek 4.3).
	↑ Rifabutine	Er wordt een verhoogde blootstelling aan rifabutine verwacht vanwege de remming van CYP3A door ensitrelvir.
Antipsychotica	↑ Lurasidon ↑ Pimozide ↑ Quetiapine	Gelijktijdige toediening leidt waarschijnlijk tot verhoogde plasmaconcentraties van lurasidon, pimozide, quetiapine, en is daarom gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
	↑ Aripiprazol	Dosisaanpassing van aripiprazol wordt aanbevolen, aangezien ensitrelvir naar verwachting de plasmaconcentraties van aripiprazol verhoogt vanwege CYP3A-remming. Raadpleeg de SmPC van aripiprazol voor meer informatie.
	↑ Haloperidol	Ensitrelvir remt CYP3A en zal daarom naar verwachting de plasmaconcentraties van haloperidol verhogen.
Antitrombotische geneesmiddelen	↑ Ticagrelor	Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Tabel 1. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelklasse	Geneesmiddel binnen klasse (verandering in AUC, verandering in C_{max})	Klinische opmerkingen
Bèta-adrenoceptoragonisten (langwerkend)	↑ Salmeterol	Ensirelvir remt CYP3A en als gevolg daarvan wordt een uitgesproken stijging in de plasmaconcentraties van salmeterol verwacht, wat resulteert in een hoger risico op cardiovasculaire bijwerkingen geassocieerd met salmeterol, waaronder QT-verlenging, hartkloppingen en sinustachycardie. Gelijktijdig gebruik met ensirelvir daarom vermijden.
Calciumkanaalblokkers	↑ Amlodipine ↑ Felodipine ↑ Nifedipine ↑ Verapamil	Ensirelvir remt CYP3A en zal daarom naar verwachting de plasmaconcentraties van calciumkanaalantagonisten verhogen. Bij gelijktijdige toediening moeten patiënten nauwlettend worden gemonitord op therapeutische effecten en bijwerkingen tijdens de gelijktijdige toediening. Raadpleeg de SmPC's van de individuele calciumkanaalantagonisten voor meer informatie.
Cardiale glycosiden	↑ Digoxine (31%, 117%)	Deze wisselwerking is het gevolg van modificatie van P-gp-gemedieerde digoxine-efflux door ensirelvir. Waar mogelijk de digoxinespiegel en de veiligheid en werkzaamheid van digoxine monitoren.
Cardiovasculaire geneesmiddelen	↑ Eplerenon ↑ Ivabradine	Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
	↑ Guanfacine	Ensirelvir remt CYP3A en zal daarom naar verwachting de plasmaconcentraties van guanfacine verhogen. Dosisaanpassing wordt aanbevolen, zie de SmPC van guanfacine.

Tabel 1. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelklasse	Geneesmiddel binnen klasse (verandering in AUC, verandering in C_{max})	Klinische opmerkingen
	↑ Mavacamten	Gelijktijdige toediening bij patiënten met een slecht metaboliseerderfenotype voor CYP2C19 of een onbepaald CYP2C19-fenotype is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
	↑ Riociguat	Plasmaconcentraties kunnen hoger zijn als gevolg van CYP3A- en P-gp-remming door ensitrelvir. Gelijktijdige toediening van riociguat met ensitrelvir wordt niet aanbevolen.
Corticosteroïden	↑ Budesonide ↑ Ciclesonide ↑ Dexamethason (247%, 47%) ↑ Methylprednisolon	Ensitrelvir remt CYP3A en verhoogt de plasmaconcentraties van dexamethason. Het zal naar verwachting ook de plasmaconcentraties van budesonide, ciclesonide en methylprednisolon verhogen. Voorzichtigheid is geboden in geval van gelijktijdig gebruik, zie de individuele SmPC's.
Potentiators van de cystische-fibrose-transmembraangeleidingsregulator	Lumacaftor/ivacaftor	Lumacaftor/ivacaftor is een sterke CYP3A4-inductor en gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Ziektemodificerend reumageneesmiddel	↑ Methotrexaat	Ensitrelvir kan OAT3 remmen en zal daarom naar verwachting de plasmaconcentraties van methotrexaat verhogen. Voorzichtigheid is geboden in geval van gelijktijdige behandeling.
Dopamineagonisten	↑ Bromocriptine	Ensitrelvir remt CYP3A en zal daarom naar verwachting de plasmaconcentraties van bromocriptine verhogen.

Tabel 1. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelklasse	Geneesmiddel binnen klasse (verandering in AUC, verandering in C_{max})	Klinische opmerkingen
Ergotderivaten	↑ Dihydro-ergotamine ↑ Ergotamine ↑ Methylergometrine	Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd vanwege de mogelijkheid van acute ergot-toxiciteit, gekenmerkt door vasospasme en ischemie van de ledematen en andere weefsels, waaronder het centraal zenuwstelsel (zie rubriek 4.3).
Gastro-intestinale geneesmiddelen	↑ Aprepitant ↑ Loperamide	Ensitrelvir remt CYP3A en zal daarom naar verwachting de plasmaconcentraties van aprepitant en loperamide verhogen.
GI-motiliteitsmiddel	↑ Cisapride	Ensitrelvir kan de plasmaconcentraties van cisapride verhogen, waardoor het risico op ernstige aritmieën als gevolg van dit middel toeneemt; gelijktijdig gebruik met ensitrelvir is daarom gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Kruidenproducten (voor depressie)	Sint-janskruid	Kruidenpreparaten die sint-janskruid (<i>Hypericum perforatum</i>) bevatten vanwege het risico op lagere plasmaconcentraties en verminderde klinische effecten van ensitrelvir; daarom is gelijktijdig gebruik met ensitrelvir gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
HIV CCR5-antagonist	↑ Maraviroc	Ensitrelvir verhoogt naar verwachting de plasmaconcentraties van maraviroc als gevolg van CYP3A-remming. Raadpleeg voor meer informatie de SmPC van maraviroc.
Niet-nucleoside reversetranscriptaseremmers voor HIV	Efavirenz Etravirine	Efavirenz en etravirine zijn matig sterke CYP3A4-inductoren en dit kan leiden tot een verminderde blootstelling aan ensitrelvir en mogelijk verlies van virologische respons.

Tabel 1. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelklasse	Geneesmiddel binnen klasse (verandering in AUC, verandering in C_{max})	Klinische opmerkingen
HMG-CoA-reductaseremmers (statinen)	↑ Lovastatine ↑ Simvastatine	Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
	↑ Atorvastatine	Ensitrelvir remt CYP3A en zal daarom naar verwachting de plasmaconcentraties van atorvastatine verhogen (zie de SmPC van atorvastatine).
	↑ Rosuvastatine (65%, 97%)	Ensitrelvir remt BCRP en verhoogt daarom de plasmaconcentraties van rosuvastatine (zie de SmPC van rosuvastatine).
Behandelingen voor hyperparathyreoïdie	↑ Cinacalcet	Ensitrelvir remt CYP3A en zal daarom naar verwachting de plasmaconcentraties van cinacalcet verhogen. Er kunnen dosisaanpassingen nodig zijn.
Immunosuppressiva	↑ Voclosporine	Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd vanwege de mogelijkheid van acute en/of chronische nefrotoxiciteit (zie rubriek 4.3).

Tabel 1. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelklasse	Geneesmiddel binnen klasse (verandering in AUC, verandering in C_{max})	Klinische opmerkingen
	Calcineurineremmers: ↑ Ciclosporine ↑ Tacrolimus	Ensitrelvir remt CYP3A en zal daarom naar verwachting de plasmaconcentraties van ciclosporine en tacrolimus verhogen. Deze gelijktijdige toediening mag alleen worden overwogen met nauwgezette en regelmatige monitoring van de bloedconcentraties van het immunosuppressivum, zodat de dosis van het immunosuppressivum wordt verlaagd overeenkomstig de recentste richtlijnen en zodat overmatige blootstelling en daardoor meer ernstige bijwerkingen van het immunosuppressivum worden voorkomen. Het is belangrijk dat de nauwgezette en regelmatige monitoring niet alleen wordt uitgevoerd tijdens de gelijktijdige toediening met ensitrelvir, maar ook na de behandeling met ensitrelvir.

Tabel 1. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelklasse	Geneesmiddel binnen klasse (verandering in AUC, verandering in C_{max})	Klinische opmerkingen
	↑ Everolimus ↑ Sirolimus	Ensitrelvir remt CYP3A en zal daarom naar verwachting de plasmaconcentraties van everolimus en sirolimus verhogen. Deze gelijktijdige toediening mag alleen worden overwogen met nauwgezette en regelmatige monitoring van de bloedconcentraties van het immunosuppressivum, zodat de dosis van het immunosuppressivum wordt verlaagd overeenkomstig de recentste richtlijnen en zodat overmatige blootstelling en daardoor meer ernstige bijwerkingen van het immunosuppressivum worden voorkomen. Het is belangrijk dat de nauwgezette en regelmatige monitoring niet alleen wordt uitgevoerd tijdens de gelijktijdige toediening met ensitrelvir, maar ook na de behandeling met ensitrelvir.
Januskinase (JAK)-remmers	↑ Tofacitinib	Ensitrelvir remt CYP3A en zal daarom naar verwachting de plasmaconcentraties van tofacitinib verhogen. Dosisaanpassing van tofacitinib wordt aanbevolen. Raadpleeg de SmPC van tofacitinib voor meer informatie.
Microsomale triglyceridtransferproteïne-remmers (MTTP-remmers)	↑ Lomitapide	Ensitrelvir remt CYP3A en zal daarom naar verwachting de plasmaconcentraties van lomitapide verhogen. Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd vanwege de kans op hepatotoxiciteit (zie rubriek 4.3).

Tabel 1. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelklasse	Geneesmiddel binnen klasse (verandering in AUC, verandering in C_{max})	Klinische opmerkingen
Migrainegeneesmiddelen	↑ Eletriptan	Ensirelvir remt CYP3A en zal daarom naar verwachting de plasmaconcentraties van eletriptan verhogen. Ensirelvir mag niet samen met eletriptan worden gebruikt.
Mineralocorticoïdreceptorantagonisten	↑ Finerenon	Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd vanwege de mogelijkheid van ernstige bijwerkingen, waaronder hyperkaliëmie, hypotensie en hyponatriëmie (zie rubriek 4.3).
Neuropsychiatrische middelen	↑ Cariprazine	Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd vanwege verhoogde plasmablootstelling aan cariprazine en de actieve metabolieten ervan (zie rubriek 4.3).
Opioïdantagonisten	↑ Naloxegol	Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd vanwege de mogelijkheid van opioïd-ontweningsverschijnselen (zie rubriek 4.3).
PDE5-remmers voor pulmonale arteriële hypertensie	↑ Tadalafil	Ensirelvir remt CYP3A en zal daarom naar verwachting de plasmaconcentraties van tadalafil verhogen. Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
PDE5-remmers voor erectiestoornis	↑ Avanafil ↑ Sildenafil ↑ Tadalafil ↑ Vardenafil	Ensirelvir remt CYP3A en zal daarom naar verwachting de plasmaconcentraties van avanafil, sildenafil, tadalafil en vardenafil verhogen. Gelijktijdige toediening met avanafil en vardenafil is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Sedativa	↑ Triazolam	Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Tabel 1. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelklasse	Geneesmiddel binnen klasse (verandering in AUC, verandering in C_{max})	Klinische opmerkingen
Sedativa/hypnotica	↑ Daridorexant	Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
	↑ Zopiclon	Ensitrelvir remt CYP3A en zal daarom naar verwachting de plasmaconcentraties van zopiclon verhogen. Er kunnen dosisaanpassingen nodig zijn.
	↑ Oraal midazolam (577%, 180%)	Ensitrelvir remt CYP3A en verhoogt daarom de plasmaconcentraties van midazolam. Gelijktijdige toediening van oraal midazolam is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Voorzichtigheid is geboden in geval van gelijktijdige toediening met parenteraal midazolam.
Selectieve vasopressine-V2-receptorantagonisten	↑ Tolvaptan	Ensitrelvir remt CYP3A en zal daarom naar verwachting de plasmaconcentraties van tolvaptan verhogen. Dosisverlaging van tolvaptan wordt aanbevolen voor patiënten. Zie de SmPC van tolvaptan voor meer informatie.
Urologische geneesmiddelen	↑ Oxybutynine	Ensitrelvir remt CYP3A en zal daarom naar verwachting de plasmaconcentraties van oxybutynine verhogen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij mannen en vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met ensitrelvir en gedurende 2 weken na de laatste dosis ensitrelvir (zie rubriek 5.2 en 5.3). Zwangerschap moet worden uitgesloten voordat de behandeling wordt gestart.

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van ensitrelvir bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Ensitrelvir is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Borstvoeding

Het is niet bekend of ensitrelvir in de moedermelk wordt uitgescheiden. Uit een niet-klinisch onderzoek bij ratten blijkt dat ensitrelvir in melk wordt uitgescheiden (zie rubriek 5.3). Risico voor met moedermelk gevoede zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Daarom wordt borstvoeding niet aanbevolen tijdens de behandeling en gedurende 2 weken na de laatste dosis ensitrelvir (zie rubriek 5.2).

Vruchtbaarheid

Het effect van ensitrelvir op de vruchtbaarheid bij mensen is niet onderzocht. Op basis van onderzoeksgegevens bij dieren is er geen bewijs dat ensitrelvir een effect heeft op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Zokovea heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen zijn hypertriglyceridemie (5,4%), hoofdpijn (2,7%), diarree (1,9%) en nausea (1,1%).

De ernstigste bijwerkingen zijn anafylaxie en anafylactische shock (frequentie niet bekend).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Het veiligheidsprofiel van het geneesmiddel is gebaseerd op bijwerkingen gemeld in klinische onderzoeken en spontane meldingen. De bijwerkingen in tabel 2 hieronder worden opgesomd per systeem/orgaanklasse en frequentie. Frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 2. Bijwerkingen

	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Frequentie niet bekend*
Immuunsysteem-aandoeningen					Anafylaxie, anafylactische shock
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Hypertriglyceridemie	Dyslipidemie		
Lever- en galaandoeningen			Hyperbilirubinemie		
Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn			
Maagdarmsstelselaandoeningen		Diarree, Nausea	Braken, Abdominaal ongemak, Dyspepsie		
Huid- en onderhuidaandoeningen			Rash, Eczeem, Urticaria,	Geneesmiddelen-eruptie	

	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Frequentie niet bekend*
			Pruritus		

*Postmarketinggegevens

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem](#) zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is geen specifiek antidotum voor Zokvea. In geval van overdosering dienen algemene ondersteunende maatregelen te worden gestart op basis van de klachten en verschijnselen van de patiënt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antivirale middelen voor systemisch gebruik, proteaseremmers, ATC-code: J05AE16.

Werkingsmechanisme

Ensitrelvir remt selectief SARS-CoV-2 3C-like (3CL) protease, een essentieel enzym voor de verwerking van het polyproteïne dat door het SARS-CoV-2-gen wordt gecodeerd. Hierdoor wordt de SARS-CoV-2-replicatie geremd. De 50% remmende concentratie (IC₅₀) van ensitrelvir voor SARS-CoV-2 3CL-proteaseactiviteit was 0,0132 µmol/l.

Antivirale activiteit

De antivirale activiteit van ensitrelvir tegen klinische isolaten van SARS-CoV-2, waaronder virale stammen met mutaties in het spike-eiwit, zoals alfa (B.1.1.7), bèta (B.1.351), gamma (P.1), delta (B.1.617.2), theta (P.3), lambda (C.37), mu (B.1.621) en omikron (B.1.1.529), is bepaald met behulp van VeroE6/TMPRSS2-cellen. De 50% effectieve concentratie (EC₅₀) van ensitrelvir voor SARS-CoV-2 varieerde van 0,20 tot 0,99 µmol/l.

Aminozuursubstituties D48G, M49L, P52S, S144A en M49L/S144A van de SARS-CoV-2 nsp5-regio werden vastgesteld na viruspassage in de aanwezigheid van ensitrelvir *in vitro*. Fold change-waarden van ensitrelvir tegenover recombinant SARS-CoV-2 met D48G, M49L, P52S, S144A en M49L/S144A waren respectievelijk 4,3, 17, 3,7, 9,2 en 100.

In onderzoek 2206T1331 waren voor in totaal 51 deelnemers de nsp5-sequentiegegevens beschikbaar na de dosis, van de 243 deelnemers met een positieve PCR na de dosis (centraal laboratorium) in de ensitrelvirgroep van de mITT-populatie, die bestond uit 1.030 deelnemers. Bij 19 van de 51 deelnemers werden de TEAAS's van ensitrelvir in de nsp5 gedetecteerd: M49L bij 10 deelnemers, T25A bij 4 deelnemers, M49I bij 3 deelnemers en P52S bij 3 deelnemers (waaronder 1 deelnemer met M49L en T25A).

Fold change-waarden van ensitrelvir tegenover recombinant SARS-CoV-2 met T25A, M49I, M49L en P52S waren respectievelijk 14,4, 5,3, 17 en 3,7.

Definitie van TEAAS van ensitrelvir: aminozuursubstitutie bevestigd bij ≥ 3 deelnemers die tijdens de behandeling optredende aminozuursubstituties ervaren met een mutatiefrequentie $\geq 15\%$ en $\geq 2,5$ keer (ten opzichte van placebo) in het percentage deelnemers met tijdens de behandeling optredende aminozuursubstitutie met mutatiefrequentie $\geq 15\%$ in een van de ensitrelvirgroepen in de ITT-populatie.

Farmacodynamische effecten

Er werd geen QTc-verlenging waargenomen bij het plasmaconcentratiebereik van ensitrelvir via concentratie-QTc-analyse op basis van de gegevens na enkelvoudige doses ensitrelvir 20 tot 2.000 mg.

Klinische werkzaamheid

Onderzoek 2206T1331

Dit was een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd fase 3-onderzoek in meerdere centra ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van ensitrelvir ter preventie van symptomatische SARS-CoV-2-infectie bij gezinscontacten van iemand met symptomatische COVID-19 binnen 72 uur. Het onderzoek werd uitgevoerd in de volgende landen: Argentinië, Japan, Zuid-Afrika, Verenigde Staten en Vietnam. Geschikte deelnemers (12 jaar en ouder) werden willekeurig toegewezen aan de ensitrelvirgroep of de placebogroep (1:1).

- Ensitrelvirgroep:
Als oplaaddosis werd 375 mg toegediend op dag 1. Daarna werd 125 mg als onderhoudsdosis toegediend op dag 2 tot en met 5.
- Placebogroep:
De overeenstemmende placebo werd eenmaal daags toegediend gedurende 5 dagen.

In totaal werden 2.387 deelnemers gerandomiseerd en werden 2.041 deelnemers opgenomen in de mITT-set. De mITT-set werd gedefinieerd als alle gerandomiseerde en gedoseerde deelnemers met een bevestigd negatief SARS-CoV-2 RT-PCR-resultaat bij screening (centraal laboratorium).

Het % mannen was 43,3% ensitrelvir en 38,0% placebo en het % vrouwen was 56,7% ensitrelvir en 62,0% placebo. Het % 12 tot < 18 jaar was 6,2% ensitrelvir en 5,3% placebo; het % 18 tot 64 jaar was 84,2% ensitrelvir en 85,8% placebo en het % 65 jaar oud en ouder was 9,6% ensitrelvir en 8,9% placebo.

Symptomatische COVID-19 werd gedefinieerd als een door het centrale laboratorium bevestigde positieve RT-PCR-test en het optreden (of verergering [hogere symptoomscore t.o.v. baseline] in geval van reeds aanwezige COVID-19-achtige symptomen) van ≥ 1 van de 14 gespecificeerde COVID-19-symptomen gedurende ten minste 48 uur.

Het primaire eindpunt, het percentage deelnemers met symptomatische COVID-19 tot en met dag 10 (95%-BI) in de mITT-populatie, was 2,9% (30/1.030; 95%-BI: 1,97%, 4,13%) in de ensitrelvirgroep en 9,0% (91/1.011; 95%-BI: 7,31%, 10,94%) in de placebogroep. De risicoverhouding van symptomatische COVID-19 bij deelnemers gerandomiseerd naar ensitrelvir vergeleken met deelnemers die gerandomiseerd waren naar placebo was 0,33 (0,22; 0,49) ($p < 0,0001$).

In een niet-gecorrigeerde beschrijvende subgroepanalyse per geografische regio traden tot en met dag 10 symptomatische COVID-19-gevallen op bij 11 van de 266 deelnemers (4,1%; 95%-BI: 2,08%, 7,28%) in de ensitrelvirgroep en bij 62 van de 270 deelnemers (23,0%; 95%-BI: 18,08%, 28,45%) in de placebogroep in Japan, wat overeenkomt met een risicoverhouding van 0,18 (95%-BI: 0,10, 0,33). In Noord-Amerika trad tot en met dag 10 symptomatische COVID-19 op bij 15 van de 692 deelnemers (2,2%; 95%-BI: 1,22%, 3,55%) in de ensitrelvirgroep en bij 25 van de 683 deelnemers (3,7%; 95% BI: 2,38%, 5,36%) in de placebogroep, wat overeenkomt met een risicoverhouding van 0,60 (95%-BI: 0,32, 1,12). In de subgroep 'Rest van de wereld' (Argentinië, Zuid-Afrika en Vietnam) traden tot en met dag 10 symptomatische COVID-19-gevallen op bij 4 van de 72 deelnemers (5,6%; 95%-BI:

1,53%, 13,62%) in de ensitrelvirgroep en bij 4 van de 58 deelnemers (6,9%; 95%-BI: 1,91%, 16,73%) in de placebogroep, wat overeenkomt met een risicoverhouding van 0,84 (95%-BI: 0,27, 2,61).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Zokovea in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten voor profylaxe na blootstelling aan COVID-19 (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening van ensitrelvir eenmaal daags met een oplaaddosis van 375 mg op dag 1 en een onderhoudsdosis van 125 mg op dag 2 tot en met 5, waren de geometrisch gemiddelde (CV%) $C_{\max}$ en $AUC_{0-\tau}$ van ensitrelvir op dag 1 respectievelijk 19,7 (21,1%) $\mu\text{g/ml}$ en 325,0 (15,7%) $\mu\text{g}\cdot\text{u/ml}$ en op dag 5 respectievelijk 24,8 (13,4%) $\mu\text{g/ml}$ en 475,5 (15,0%) $\mu\text{g}\cdot\text{u/ml}$. De mediane tijd tot $C_{\max}$ ($T_{\max}$) is 2,75 tot 3,25 uur. De absolute biologische beschikbaarheid van ensitrelvir is niet vastgesteld.

Effect van voedsel op orale absorptie

Bij gezonde volwassenen die een enkelvoudige orale toediening van ensitrelvir 375 mg kregen in gevoede toestand (na een vetrijk en calorierijk ontbijt), nam de AUC toe met ongeveer 25% en werd de mediane $T_{\max}$ vertraagd van 2,50 uur (in nuchtere toestand) tot 6,00 uur (in gevoede toestand), maar dit had geen invloed op de $C_{\max}$ van ensitrelvir. Er was geen klinisch betekenisvol verschil in de blootstelling aan ensitrelvir tussen nuchtere en gevoede toestand, hoewel de $T_{\max}$ vertraagd is in gevoede toestand in vergelijking met nuchtere toestand.

Distributie

Het humane serumewitbindingspercentage is 97,7% tot 98,7%.

Het geometrisch gemiddelde schijnbare distributievolume in de terminale eliminatiefase ging van 13,5 tot 20,6 l na enkelvoudige orale toediening van ensitrelvir (suspensie) 20 tot 2.000 mg in nuchtere toestand aan Japanse gezonde volwassen mannelijke deelnemers.

Biotransformatie

Een *in-vitro*-onderzoek toonde aan dat meerdere CYP-enzymen, waaronder CYP3A, bijgedragen hebben tot de vorming van ensitrelvirtriazol-N-desmethyl.

Wanneer ensitrelvir als enkele dosis oraal werd toegediend aan gezonde volwassenen in nuchtere toestand, werd voornamelijk onveranderd ensitrelvir gedetecteerd in plasma en gechlorideerde metaboliet van ensitrelvir werd gedetecteerd als een metaboliet in plasma. Kleine metabolieten werden waargenomen in de urine (ensitrelvirtriazol-N-desmethyl, ensitrelvirindazol-N-desmethyl en een onbekende metaboliet 1) en feces (N-de-indazol-vorm van ensitrelvir, ensitrelvirtriazol-N-desmethyl, ensitrelvirindazol-N-desmethyl, ensitrelvir-3-indazolinon, ensitrelvir-indazol-4-Cl en een andere onbekende metaboliet 2).

Eliminatie

Het grootste deel van de eliminatie van ensitrelvir vindt plaats via de galweg met enige bijdrage van eliminatie door de nieren. Na orale toediening van [^{14}C]-ensitrelvir (suspensie) in een dosis van 375 mg bij gezonde deelnemers werd ongeveer 65% en 26% van ensitrelvir teruggevonden in de feces en urine. Onveranderd ensitrelvir werd voornamelijk gedetecteerd in het plasma, wat ongeveer 90% van de totale radioactiviteit in het plasma was.

Na orale toediening van ensitrelvir eenmaal daags met een oplaaddosis van 375 mg op dag 1 en een onderhoudsdosis van 125 mg op dag 2 tot en met 5, was de geometrisch gemiddelde terminale eliminatiehalfwaardetijd op dag 5 58 uur.

Lineariteit/non-lineariteit

Ensitrelvir vertoonde een bijna lineaire farmacokinetiek in nuchtere toestand in het dosisbereik van 20 mg tot 2.000 mg (suspensie) bij gezonde volwassen vrijwilligers.

Specifieke patiëntgroepen

In een farmacokinetische populatieanalyse werden geen klinisch significante verschillen in de farmacokinetiek van ensitrelvir waargenomen op basis van leeftijd (12 tot 91 jaar), geslacht of ras/etnische afkomst.

Ouderen

De blootstelling bij oudere deelnemers van ≥ 65 jaar was vergelijkbaar met die bij gezonde volwassen deelnemers.

Lichaamsgewicht

Er was een trend in de richting van hogere blootstelling voor lager lichaamsgewicht, maar dit werd niet klinisch relevant geacht.

Pediatrische patiënten

Er is geen farmacokinetisch onderzoek met ensitrelvir uitgevoerd bij baby's en kinderen jonger dan 12 jaar (zie rubriek 4.2).

De adolescenten die ensitrelvir kregen, varieerden in gewicht van 32 kg tot 112 kg. Farmacokinetische analyses bevestigden dat de blootstelling aan ensitrelvir bij adolescenten vergelijkbaar was met die bij volwassenen.

Nierinsufficiëntie

Er is farmacokinetisch onderzoek met ensitrelvir uitgevoerd bij patiënten met nierinsufficiëntie. Vergeleken met gezonde controlepersonen zonder nierinsufficiëntie namen de $C_{\max}$ en $AUC_{\inf}$ van ensitrelvir toe met een factor van respectievelijk 1,32 en 1,44 bij patiënten met lichte nierinsufficiëntie, met een factor van 1,33 en 1,49 bij patiënten met matig ernstige nierinsufficiëntie en met een factor van 1,11 en 1,60 bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie.

Nierinsufficiëntie heeft geen klinisch betekenisvol effect op de farmacokinetiek van ensitrelvir (zie rubriek 4.2).

Leverinsufficiëntie

Er is farmacokinetisch onderzoek met ensitrelvir uitgevoerd bij patiënten met lichte tot matig ernstige leverinsufficiëntie.

Vergeleken met gezonde controlepersonen zonder leverinsufficiëntie hadden de $C_{\max}$ en $AUC_{\inf}$ van ensitrelvir een factor van respectievelijk 0,89 en 1,03 bij patiënten met lichte leverinsufficiëntie en een factor van 0,74 en 0,87 bij patiënten met matig ernstige leverinsufficiëntie. Daarom heeft lichte en matig ernstige leverinsufficiëntie geen klinisch betekenisvol effect op de farmacokinetiek van ensitrelvir (zie rubriek 4.2).

Er is geen farmacokinetisch onderzoek met ensitrelvir uitgevoerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2 en 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit.

Op basis van de resultaten van niet-klinische algemene toxiciteitsonderzoeken waren de bijwerkingen van ensitrelvir onder andere verminderde voedselconsumptie, verminderde erytrocytenparameters, inflammatoire veranderingen in meerdere organen, een verlaagd aantal bloedplaatjes en braken. De bevindingen zijn waargenomen bij een 2 tot 3 keer hogere blootstelling dan de klinische blootstellingsdosis. In het 2 en 4 weken durende orale toxiciteitsonderzoek bij apen werd infiltratie door ontstekingscellen, voornamelijk mononucleaire cellen, waargenomen in de leverpoortader, galblaas, long/bronchus in een dosis die gelijk is aan 8,0 keer of meer de klinische blootstellingsdosis).

Er zijn geen carcinogeniciteitsonderzoeken met ensitrelvir uitgevoerd.

Ensitrelvir had geen invloed op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid en vroege embryo-ontwikkeling bij ratten in doses tot een dosis equivalent aan 8,2 tot 10 keer de klinische blootstellingsdosis.

In een embryofoetaal ontwikkelingsonderzoek bij ratten induceerde ensitrelvir geen misvormingen of embryofoetale letaliteit tot een dosis equivalent aan 6,6 keer de klinische blootstellingsdosis. Een lage voedselconsumptie en een laag lichaamsgewicht bij moederdieren en lichte groeivertraging van de foetus en een hoge frequentie van korte supernumeraire rib werden evenwel waargenomen bij 1.000 mg/kg per dag, een dosis equivalent aan 6,6 keer de klinische blootstellingsdosis.

In een embryofoetaal ontwikkelingsonderzoek bij konijnen induceerde ensitrelvir embryofoetale letaliteit of misvorming met ernstige maternale toxiciteit bij continue toediening bij doses die overeenkomen met respectievelijk 5,0 en 7,4 keer de klinische blootstellingsdosis tijdens de organogenese bij konijnen. De veranderingen die werden waargenomen bij doses equivalent aan respectievelijk 5,0 en 7,4 keer de klinische blootstellingsdosis, waren misvormingen van het axiale skelet, veranderingen in verband met wervelmisvormingen zoals skeletvariaties van het thoracale centrum en korte staart, en hoge frequenties van volledige supernumeraire rib en/of supernumeraire lendenwervel als skeletvariatie. Daarnaast werd bij 1 moederdier een miskraam in verband met maternale toxiciteit waargenomen bij doses die equivalent zijn aan 5,0 keer de klinische blootstellingsdosis.

In een onderzoek naar de pre- en postnatale ontwikkelings- en maternale functie bij ratten werd een afname van het overlevingspercentage op postnatale dag 4 en groeivertraging waargenomen bij de jongen bij een dosisequivalent van 6,6 keer de klinische blootstellingsdosis.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol (E421)
Croscarmellosextrium (E468)
Hydroxypropylcellulose (E463)
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide (E551)
Microkristallijne cellulose (E460)
Magnesiumstearaat (E470b)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PCTFE met aluminiumfolie blisterverpakkingen.

Doos met een blisterverpakkingstrips met in totaal 7 tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/26/2062/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Shionogi B.V.
Herengracht 464
Amsterdam
1017 CA
Nederland

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Zokovea 125 mg tabletten
ensitrelvir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat ensitrelvir-fumaarzuur overeenkomend met 125 mg ensitrelvir.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Tablet

7 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

Niet kauwen, breken of pletten.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

8. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

10. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

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

11. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

EU/1/26/2062/001

12. PARTIJNUMMER

Lot

13. INFORMATIE IN BRAILLE

Zokovea 125 mg tabletten

14. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

15. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zokovea 125 mg tabletten
ensitrelvir

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Shionogi en bedrijfslogo

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: Informatie voor de patiënt

Zokovea 125 mg tabletten ensitrelvir

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Zokovea en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Zokovea en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Zokovea bevat de werkzame stof ensitrelvir. Dit is een geneesmiddel dat helpt bij het bestrijden van virusinfecties in het hele lichaam. Dit is een antiviraal geneesmiddel dat wordt gebruikt bij volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder om COVID-19 te voorkomen na blootstelling aan SARS-CoV-2, het virus dat de ziekte veroorzaakt.

COVID-19 wordt veroorzaakt door een virus genaamd coronavirus. Zokovea stopt de vermenigvuldiging van het virus in cellen. Hierdoor stopt de vermenigvuldiging van het virus in het lichaam. Dit kan uw lichaam helpen de virusinfectie te overwinnen en kan mogelijk voorkomen dat u ernstig ziek wordt.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor ensitrelvir of een van de andere stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent zwanger.
- U gebruikt een van de volgende geneesmiddelen, omdat gebruik samen met Zokovea kan zorgen voor ernstige of levensbedreigende bijwerkingen of invloed kan hebben op de werking van Zokovea:
 - Kinidine, dronedaron, ranolazine (voor onregelmatig hartritme)
 - Colchicine (voor jicht)
 - Pimozide (voor ernstige tics)
 - Lurasidon, cariprazine (voor schizofrenie)
 - Quetiapine (voor bipolaire stoornis)
 - Ticagrelor (om bloedstolsels te voorkomen)
 - Eplerenon, ivabradine, mavacamten (voor hartproblemen)

- Dihydro-ergotamine, ergotamine, methylergometrine (voor hoofdpijn)
- Voclosporine (voor onderdrukking van het immuunsysteem)
- Simvastatine, lomitapide en lovastatine (voor hoog cholesterol)
- Finerenon (voor chronische nierziekte)
- Tadalafil (voor pulmonale arteriële hypertensie)
- Triazolam, oraal midazolam en daridorexant (voor slaapproblemen)
- Venetoclax, apalutamide, enzalutamide en mitotaan (voor kanker)
- Carbamazepine en fenytoïne (voor epilepsie)
- Rifampicine (voor sommige ernstige infecties waaronder tuberculose)
- Lumacaftor en ivacaftor (voor cystische fibrose)
- Sint-janskruid (*Hypericum perforatum*; een kruidenmiddel voor depressie en angst)
- Terfenadine (antihistaminicum)
- Naloxegol en cisapride (voor verstopping)
- Avanafil en vardenafil (voor mannelijke erectiestoornis)

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Allergische reacties

Allergische reacties, waaronder ernstige allergische reacties (bekend als ‘anafylaxie’), kunnen optreden bij mensen die dit middel gebruiken – zelfs na slechts 1 dosis.

Leverziekte

Vertel het uw arts als u een leverziekte heeft of heeft gehad.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef Zokovea niet aan kinderen jonger dan 12 jaar, omdat dit geneesmiddel in deze leeftijdsgroep niet is onderzocht.

Neemt u nog andere geneesmiddelen in?

Neemt u naast Zokovea nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Het kan gaan om middelen voor:

Bloed- en hartziekten (cardiovasculair):

- onregelmatige hartslag, zoals disopyramide
- hoge bloeddruk, zoals amlodipine, nifedipine, felodipine, verapamil
- hartproblemen, zoals guanfacine, riociguat, digoxine
- hoog bloedcholesterol, zoals atorvastatine, rosuvastatine

Infectieziekten:

- infecties, zoals erytromycine, rifabutine (antibiotica)
- schimmelinfecties, zoals itraconazol (schimmelwerende middelen)
- hiv-infectie, zoals maraviroc, efavirenz, etravirine

Mentale gezondheidsaandoeningen:

- mentale of stemmingsstoornissen, zoals haloperidol, aripiprazol
- psychose, zoals bromocriptine (dopaminereceptoragonisten)
- stress zoals zopiclon, parenteraal midazolam (sedativa en hypnotica)

Ontstekingsziekten:

- ontsteking, zoals budesonide, ciclesonide, dexamethason, methylprednisolon (steroïden en corticosteroïden)
- reumatoïde artritis, artritis psoriatica, spondylitis ankylopoetica of colitis ulcerosa, zoals tofacitinib, methotrexaat

Andere ziekten:

- ernstige pijn, zoals fentanyl, oxycodon, methadon, buprenorfine
- longproblemen, zoals salmeterol
- nierziekte, zoals cinacalcet, tolvaptan
- spijsverteringsproblemen, zoals aprepitant, loperamide
- overactieve blaas, zoals tolterodine, oxybutynine
- erectiestoornis (ook bekend als impotentie), zoals sildenafil, tadalafil
- kanker, zoals docetaxel, temsirolimus, gefitinib, dasatinib, erlotinib, lapatinib, bortezomib, imatinib, sunitinib, bosutinib, cabazitaxel, crizotinib, panobinostat, ponatinib, ruxolitinib, axitinib, nilotinib, irinotecan, vincristine, vinblastine, ibrutinib, neratinib
- auto-immuunziekte of orgaantransplantatie, zoals ciclosporine, tacrolimus, everolimus, sirolimus
- epilepsie (aanvallen), zoals fenobarbital, primidon
- hoofdpijn, zoals eletriptan
- verdunning van het bloed (anticoagulantia), zoals warfarine, apixaban, cilostazol, dabigatran, rivaroxaban
- goedaardige vergrote prostaat, zoals alfuzosine, silodosine

Neemt u naast Zokovea nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Veel geneesmiddelen hebben een wisselwerking met ensitrelvir. **Houd een lijst bij van al uw geneesmiddelen** en laat die aan uw arts en apotheker zien.

Begin niet met het innemen van een nieuw geneesmiddel zonder dit aan uw arts of apotheker te vertellen. Uw arts of apotheker kan u vertellen of het veilig is om Zokovea samen met andere geneesmiddelen in te nemen.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Neem Zokovea niet in als u zwanger bent.

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie (voorbehoedmiddel) gebruiken tijdens de behandeling met ensitrelvir en tijdens de 2 weken na de laatste dosis ensitrelvir. Zwangerschap moet worden uitgesloten voordat de behandeling wordt gestart.

Uit voorzorg mag u uw baby geen borstvoeding geven terwijl u Zokovea gebruikt en tijdens de 2 weken nadat u met Zokovea bent gestopt. Dit komt omdat er geen informatie is over het gebruik van Zokovea bij borstvoeding. Het is ook niet bekend of het geneesmiddel in de moedermelk komt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Zokovea heeft waarschijnlijk geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Zokovea bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd precies in zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Hoeveel moet u innemen?

Een behandelingskuur duurt 5 dagen. De aanbevolen dosering is:

- dag 1: neem 3 tabletten op hetzelfde tijdstip in (totale dosis 375 mg)
- dag 2, 3, 4 en 5: neem 1 tablet per dag in (125 mg)

Hoe neemt u dit middel in?

Zokovea moet zo snel mogelijk en binnen 72 uur worden ingenomen na nauw contact met iemand die COVID-19 heeft.

Zokovea kan met of zonder eten worden ingenomen:

- De tabletten in hun geheel doorslikken met water
- De tabletten niet kauwen, breken of pletten.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Heeft u te veel Zokovea ingenomen? Bel dan meteen uw arts of apotheker of ga onmiddellijk naar de dichtstbijzijnde spoedeisende hulp.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u een dosis vergeet, neem deze dosis dan in zodra u eraan denkt. Maar als het bijna tijd is voor de volgende dosis, neem dan de gemiste dosis niet in. Neem uw volgende gewone dosis op het geplande tijdstip in. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Zelfs als u zich beter voelt, mag u niet stoppen met het innemen van dit geneesmiddel zonder dit met uw arts te bespreken. U moet wel stoppen met het innemen van dit geneesmiddel als u klachten krijgt van een ernstige allergische reactie, zoals vermeld in rubriek 4 van de bijsluiter.

Heeft u nog vragen over dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige bijwerkingen:

Stop met het innemen van Zokovea en neem **onmiddellijk** contact op met uw arts of ga **onmiddellijk** naar een spoedeisende hulp als u een van de volgende klachten ervaart:

Tekenen van een ernstige allergische reactie (frequentie niet bekend)

- Moeite met slikken of ademen
- Zwelling van tong, mond, en gezicht
- Beklemde keel
- Een hese stem
- Jeuk

- Huiduitslag

Andere bijwerkingen:

Neem contact op met uw arts als u een van de volgende bijwerkingen opmerkt:

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- Hoofdpijn
- Diarree
- Misselijk zijn
- Meer van bepaalde vetten (lipiden) genaamd triglyceriden in uw bloed

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- Meer van een door de lever aangemaakte stof (bilirubine) in uw bloed
- Overgeven
- Maagklachten (buik)
- Spijsverteringsproblemen (dyspepsie)
- Huiduitslag
- Eczeem
- Jeukende uitslag (urticaria)
- Jeukende huid (pruritus)

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers)

- Huidallergie in de vorm van huiduitslag, roodheid en kleine bultjes (geneesmiddeleruptie)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos of de blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is ensitrelvir. Elke tablet bevat ensitrelvir-fumaarzuur, gelijk aan 125 mg ensitrelvir.

De andere hulpstoffen in dit middel zijn mannitol (E421), croscarmellose sodium (E468), hydroxypropylcellulose (E463), colloïdaal watervrij siliciumdioxide (E551), microkristallijne cellulose (E460) en magnesiumstearaat (E470b).

Hoe ziet Zokovea eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Ronde, witte tot lichtgeel-witte tabletten van ongeveer 9 mm, op de ene kant bedrukt met het bedrijfslogo en “711”, en op de andere kant met “125”.

Zokovea is verpakt in een doos die een PVC/PCTFE-blisterverpakking bevat met totaal 7 tabletten.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

AT, BE, BG, CY, CZ, DK, EE, EL, FI, HR, HU, IE, IS, LT, LU, LV, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK

Shionogi B.V.
Tel/Tel./Тел./Tlf/Tél/Puh/Sími/Τηλ: +31 (0) 207038327
contact@shionogi.eu

Deutschland

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

España

Shionogi SLU
Tel: +34 911 239 258
contacta@shionogi.eu

France

Shionogi SAS
Tél: +33 (0)1 86 65 58 06
contactfrance@shionogi.eu

Italia

Shionogi Srl
Tel: +39 06 94 805 118
contacttaci@shionogi.eu

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in .

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>