

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zokovea 125 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder ensitrelvirfumarsyre tilsvarende 125 mg ensitrelvir.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

Omtrent 9 mm runde, hvite til lysegulhvite tabletter preget på den ene siden med firmalogo og «711», og «125» på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Zokovea er indisert for profylakse etter eksponering for COVID-19 hos voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre.

Zokovea skal brukes i samsvar med offisielle anbefalinger.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre

Anbefalt dose for pasienter fra 12 år og eldre er 375 mg ensitrelvir oralt én gang daglig på dag 1 og 125 mg én gang daglig fra dag 2 til 5 i totalt 5 dager.

Det anbefales at behandlingen starter så snart som mulig og innen 72 timer etter nærkontakt med en person som har SARS-CoV-2 infeksjon (se pkt. 5.1).

Glemt dose

I tilfelle av en glemt dose, skal pasienten ta den så snart som mulig og gjenoppta den normale doseringsplanen. Hvis det snart er tid for neste dose, skal pasienten ikke ta den glemte dosen og i stedet ta neste dose til vanlig tid. Pasienten skal ikke ta dobbel dose for å kompensere for en glemt dose.

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med mild eller moderat nedsatt leverfunksjon. Zokovea anbefales ikke til bruk hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter som er 65 år eller eldre (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Zokovea hos barn under 12 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

Dette legemiddelet kan tas med eller uten mat (se pkt. 5.2). Tablettene skal svelges hele med vann og ikke tygges, deles eller knuses.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Gravide kvinner (se pkt. 4.4 og 4.6).

Legemidler oppført nedenfor er eksempler og utgjør ikke en fullstendig liste over alle mulige legemidler som er kontraindisert med ensitrelvir.

Legemidler som er sterkt avhengige av CYP3A for clearance, og hvor forhøyede plasmakonsentrasjoner er forbundet med alvorlige og/eller livstruende reaksjoner:

- Antianginale midler: ranolazin
- Antiarytmika: dronedaron, kinidin
- Kreftlegemidler: venetoklaks (ved doseinitiering og under opptrappingsfasen hos pasienter med kronisk lymfatisk leukemi/småcellet lymfatisk lymfom)
- Legemidler mot urinsyregikt: kolkisin (hos pasienter med nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon)
- Antihistaminer: terfenadin
- Antipsykotika: lurasidon, pimozid, kvetiapin
- Antitrombotiske midler: tikagrelor
- Kardiovaskulære legemidler: eplerenon, ivabradin
- Myosinhemmer i hjertet: mavakamten (hos pasienter med fenotype for dårlig CYP2C19 metabolisme eller ubestemt CYP2C19 fenotype)
- Ergotderivater: dihydroergotamin, ergotamin, metylergometrin
- Midler for mage-tarm-motilitet: cisaprid
- Immunsuppressiva: voklosporin
- Lipidmodifiserende midler: simvastatin, lovastatin, lomitapid
- Mineralkortikoidreseptorantagonister: finerenon
- Nevropsykiatriske midler: kariprazin
- Opioidantagonister: naloksegeol
- PDE5-hemmere: avanafil, tadalafil ved bruk mot pulmonal arteriell hypertensjon (PAH), vardenafil
- Sedativa/hypnotika: daridoreksant, oral midazolam, triazolam

På grunn av den lange halveringstiden til ensitrelvir og en tidsavhengig mekanisme, kan den enzymhemmende effekten på CYP3A opprettholdes i 1–2 uker etter behandling med ensitrelvir.

Legemidler som er potente CYP3A-induktorer, der betydelig reduserte plasmakonsentrasjoner av ensitrelvir kan være forbundet med potensielt tap av virologisk respons og potensiell resistens:

- Antibiotika: rifampicin
- Kreftlegemidler: apalutamid, enzalutamid, mitotan

- Antiepileptika: karbamazepin, fenytoin
- Potensiatorer for transmembran konduktansregulator ved cystisk fibrose: lumakaftor/ivakaftor
- Naturlegemidler: Johannesurt (*Hypericum perforatum*)

Zokovea skal ikke startes umiddelbart etter seponering av potente CYP3A-induktorer på grunn av forsinket opphør av den nylig seponerte CYP3A-induktoren (se pkt. 4.5).

En tverrfaglig tilnærming (f.eks. involvering av leger og spesialister i klinisk farmakologi) bør vurderes for å bestemme riktig tidspunkt for oppstart av Zokovea tatt i betraktning den forsinkede opphørstiden av den nylig seponerte CYP3A-induktoren og behovet for å starte Zokovea innen 72 timer etter nærkontakt med en person som har SARS-CoV-2-infeksjon (se pkt. 4.2).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder skal bruke sikker prevensjon. Graviditet skal utelukkes før oppstart av behandling (se pkt. 4.3 og 4.6).

Interaksjon med andre legemidler

Siden ensitrelvir kan interagere med CYP3A-induktorer eller legemidler som er substrater av CYP3A, P-gp eller BCRP, bør samtidig bruk av andre legemidler vurderes nøye ved forskrivning av Zokovea (se pkt. 4.3 og 4.5).

Overfølsomhetsreaksjoner

Anafylaksi og anafylaktisk sjokk har blitt rapportert med ensitrelvir (se pkt. 4.8). Hvis tegn og symptomer på klinisk signifikant anafylaksi oppstår, skal behandlingen seponeres umiddelbart og passende legemidler og/eller støttende behandling iverksettes.

Alvorlig nedsatt leverfunksjon

Ingen farmakokinetiske og kliniske data er tilgjengelige hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Zokovea anbefales derfor ikke til bruk hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Natrium

Ensitrelvir tabletter inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som “natriumfritt”.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekter av andre legemidler på ensitrelvir

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

CYP-induksjon

Den potente CYP3A-induktoren karbamazepin (100 mg to ganger daglig [dag 1 til 3], 200 mg to ganger daglig [dag 4 til 6], 300 mg to ganger daglig [dag 7 til 18]) reduserte AUC av ensitrelvir med 46 %.

Effekten av en moderat induktor forventes å være mindre, men en klinisk relevant effekt kan ikke utelukkes.

Samtidig administrering av ensitrelvir og CYP3A-induktorer kan dermed redusere plasmakonsentrasjonen av ensitrelvir og redusere den terapeutiske effekten.

Samtidig bruk av potente CYP3A-induktorer med ensitrelvir er kontraindisert (se pkt. 4.3) og samtidig bruk av moderate CYP3A-induktorer med ensitrelvir er ikke anbefalt, men dersom det er nødvendig, bør forskrивeren være oppmerksom på at dette kan føre til redusert eksponering av ensitrelvir og et potensielt tap av virologisk respons.

CYP-hemming

Den sterke CYP3A-hemmeren itraconazol (200 mg to ganger daglig på dag 1 og deretter 200 mg én gang daglig) økte AUC for ensitrelvir 1,31 ganger. Dette anses ikke som klinisk relevant, og ensitrelvir kan brukes sammen med CYP3A-hemmere. Siden itraconazol også er en P-gp- og BCRP-hemmer, kan ensitrelvir også brukes sammen med hemmere av disse transportørene.

Effekter av ensitrelvir på andre legemidler

Ensitrelvir er en sterk CYP3A4-hemmer.

CYP3A4-substrater

Zokvea er en sterk CYP3A-hemmer siden ensitrelvir 375/125 mg økte C_{max} og AUC av midazolam med henholdsvis 2,80 og 6,77 ganger og øker plasmakonsentrasjonen av legemidler som primært metaboliseres av CYP3A. Samtidig administrering av ensitrelvir og legemidler som er sterkt avhengig av CYP3A for clearance, og der forhøyede plasmakonsentrasjoner er forbundet med alvorlige og/eller livstruende hendelser, er kontraindisert (se pkt. 4.3). Samtidig administrering av andre CYP3A-substrater som kan føre til potensielt signifikante interaksjoner (se tabell 1) bør kun vurderes hvis nytten oppveier risikoen.

P-glykoproteinsubstrater

Ensitrelvir (500 mg enkeltdose) økte C_{max} og AUC_{0-inf} for P-gp-substratet digoksin 2,17 og 1,31 ganger, og ensitrelvir er dermed en hemmer av P-gp. Forsiktighet bør utvises ved samtidig behandling med sensitive P-gp-substrater med smal terapeutisk indeks (f.eks. digoksin, dabigatran). Nøye legemiddelovervåkning for sikkerhet og effekt skal utføres, og dosen kan justeres tilsvarende.

BCRP-substrater

Ensitrelvir (500 mg enkeltdose) økte C_{max} og AUC_{0-inf} for BCRP-substratet rosuvastatin 1,97 og 1,65 ganger, og ensitrelvir er dermed en hemmer av BCRP. Forsiktighet bør utvises ved samtidig behandling med sensitive BCRP-substrater med smal terapeutisk indeks.

OAT3-substrater

Basert på *in vitro*-studier er det potensial for at ensitrelvir hemmer OAT3 ved klinisk relevante konsentrasjoner. Ingen *in vivo*-studie er utført. Forsiktighet bør utvises når OAT3-substrater med smal terapeutisk indeks (f.eks. metotreksat) gis samtidig.

Orale prevensjonsmidler

Effekten av den kliniske dosen av ensitrelvir på PK av kombinerte orale prevensjonsmidler (etynyl østradiol og drospirenon) ble undersøkt. Ensitrelvir påvirket ikke PK for etynyl østradiol og økte AUC for drospirenon med 1,81 ganger. Dette anses ikke som klinisk relevant.

Kortikosteroider

Effekten av ensitrelvir (750 mg på dag 1 og 250 mg på dag 2 til 5) på farmakokinetikken til deksametason og prednisolon (begge CYP3A4-substrater) ble undersøkt. Eksponeringen for deksametason økte med samtidig administrering av ensitrelvir og denne effekten ble redusert over tid etter den siste dosen av ensitrelvir. C_{max} og AUC_{0-inf} av deksametason på dag 5 økte 1,47 ganger og 3,47 ganger, de på dag 9 økte 1,24 ganger og 2,38 ganger, og de på dag 14 (den 10. dagen etter den siste ensitrelvir-dosen) økte 1,17 ganger og 1,58 ganger, sammenlignet med de som fulgte enkeltdoseadministrering av deksametason alene. Forsiktighet anbefales ved samtidig behandling med

deksametason. Administrering av ensitrelvir hadde ingen klinisk betydningsfull effekt på farmakokinetikken til prednisolon.

Substrater av CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 eller CYP2C19

In vitro-studier med ensitrelvir viste hemmende effekter på CYP2C8 og induktive effekter på CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19. Ingen in vivo-studier er utført. Ensitrelvir kan redusere eksponeringen av substrater for CYP2B6 (f.eks. bupropion), CYP2C9 (f.eks. S-warfarin) og CYP2C19 (f.eks. omeprazol). I tillegg kan ensitrelvir enten øke eller redusere eksponeringen av substrater for CYP2C8 (f.eks. repaglinid).

Legemidler oppført i tabell 1 er en veiledning og anses ikke som en fullstendig liste over alle mulige legemidler som er kontraindiserte eller som kan ha interaksjon med ensitrelvir.

Tabell 1. Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Legemiddelklasse	Legemiddel innenfor klassen (AUC-endring, C_{max}-endring)	Kliniske kommentarer
Alfa1-adrenoreseptorantagonist	↑ Alfuzosin	Samtidig bruk med ensitrelvir anbefales ikke, da alfuzosinnivåene i blodet kan øke.
Alfa – adrenergreseptorantagonist	↑ Silodosin	Samtidig bruk med ensitrelvir anbefales ikke, da silodosinnivåene i blodet kan øke.
Analgetika (narkotikum)	↑ Buprenorfin ↑ Fentanyl ↑ Metadon ↑ Oksykodon	Ensitrelvir hemmer CYP3A og som et resultat forventes det å øke plasmakonsentrasjonen av disse narkotiske smertestillende legemidlene. Hvis samtidig bruk med ensitrelvir er nødvendig, vurder en dosereduksjon av disse narkotiske smertestillende legemidlene og overvåk terapeutiske og uønskede bivirkninger nøye (inkludert respiratorisk depresjon). Se den enkelte preparatomtalen for mer informasjon.
Antianginal	↑ Ranolazin	Samtidig administrering vil sannsynligvis øke plasmakonsentrasjonen av ranolazin og er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).
Antiarytmika	↑ Dronedaron ↑ Kinidin	Samtidig administrering vil sannsynligvis føre til økte plasmakonsentrasjoner av dronedaron og kinidin og er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).
	↑ Disopyramid	Ensitrelvir kan øke plasmakonsentrasjonen av disopyramid, noe som kan føre til økt risiko for bivirkninger som hjertearytmier. Forsiktighet bør utvises og terapeutisk konsentrasjonsovervåking anbefales for disopyramid hvis tilgjengelig.

Tabell 1. Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Legemiddelklasse	Legemiddel innenfor klassen (AUC-endring, C_{max}-endring)	Kliniske kommentarer
Antibiotika	↑ Erytromycin	Ensitrelvir hemmer CYP3A og som et resultat forventes det å øke plasmakonsentrasjonen av erytromycin. Nøye overvåking av terapeutisk effekt og bivirkninger anbefales når erytromycin administreres samtidig med ensitrelvir.
Kreftlegemidler	↑ Apalutamid	Samtidig administrering er kontraindisert på grunn av potensielt tap av virologisk respons av ensitrelvir, da apalutamid er en moderat til sterk CYP3A4-induktor (se pkt. 4.3). I tillegg kan ensitrelvir øke plasmakonsentrasjoner av apalutamid som kan resultere i potensialet for alvorlige bivirkninger inkludert krampeanfall.
	↑ Neratinib	Ensitrelvir kan øke plasmakonsentrasjonen av neratinib. Samtidig administrering av neratinib og ensitrelvir anbefales derfor ikke. Se preparatomtalen for neratinib for mer informasjon.
	Enzalutamid	Enzalutamid er en sterk CYP3A4-induktor, og samtidig administrering er kontraindisert på grunn av mulig tap av virologisk respons (se pkt. 4.3).
	↑ Aksitinib ↑ Bortezomib ↑ Bosutinib ↑ Kabazitaksel ↑ Crizotinib ↑ Dasatinib ↑ Docetaksel ↑ Erlotinib ↑ Gefitinib ↑ Imatinib ↑ Irinotekan ↑ Lapatinib ↑ Nilotinib ↑ Panobinostat ↑ Ponatinib ↑ Ruksolitinib ↑ Sunitinib ↑ Temsirolimus	Ensitrelvir kan øke plasmakonsentrasjoner, noe som resulterer i potensialet for økt forekomst av bivirkninger. Se den individuelle preparatomtalen for mer informasjon.

Tabell 1. Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Legemiddelklasse	Legemiddel innenfor klassen (AUC-endring, C_{max}-endring)	Kliniske kommentarer
	Mitotan	Samtidig administrering er kontraindisert på grunn av potensielt tap av virologisk respons (se pkt. 4.3).
	↑ Ibrutinib	Plasmakonsentrasjoner av ibrutinib kan øke på grunn av CYP3A-hemming ved ensitrelvir, noe som resulterer i økt risiko for toksisitet, inkludert risiko for tumorlysesyndrom. Samtidig administrering av ibrutinib og ensitrelvir bør unngås. Hvis fordelene anses å veie opp for risikoen og ensitrelvir må brukes, reduser ibrutinib-dosen til 140 mg og overvåk pasienten nøye for toksisitet.
	↑ Venetoklaks	Plasmakonsentrasjoner kan øke på grunn av CYP3A-hemming ved ensitrelvir, noe som resulterer i økt risiko for tumorlysesyndrom ved doseinitiering og under opptrappingsfasen, og er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3). For pasienter som har fullført opptrappingsfasen og er på en stabil daglig dose med venetoklaks, reduser venetoklaksdosen til 100 mg eller mindre (eller med minst 75 % hvis allerede endret av andre grunner) når brukt med sterke CYP3A-hemmere.
	↑ Ivosidenib	Ensitrelvir kan øke plasmakonsentrasjoner av ivosidenib, som kan øke risikoen for toksisitet, inkludert risikoen for alvorlige bivirkninger, som forlengelse av QT-intervall. Ivosidenib er også en CYP3A-induktor, og dette kan føre til en redusert eksponering for ensitrelvir og potensielt tap av virologisk respons. Samtidig administrering bør unngås (se preparatomtalen for ivosidenib for mer informasjon).

Tabell 1. Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Legemiddelklasse	Legemiddel innenfor klassen (AUC-endring, C_{max}-endring)	Kliniske kommentarer
	↑ Vinkristin ↑ Vinblastin	Plasmakonsentrasjonene kan økes ved samtidig administrering med ensitrelvir, noe som øker potensialet for bivirkninger.
Antikoagulantia	↑ Apiksaban	Kombinerte P-gp og sterke CYP3A4-hemmere øker blodnivåene av apiksaban og øker risikoen for blødning. Doseringsanbefalinger for samtidig administrering av apiksaban med ensitrelvir avhenger av apiksaban-dosen. For apiksaban-doser på 5 mg eller 10 mg to ganger daglig, reduser apiksaban-dosen med 50 %. Hos pasienter som allerede tar apiksaban 2,5 mg to ganger daglig, unngå samtidig administrering med ensitrelvir.
	↑ Cilostazol	Plasmakonsentrasjonene av cilostazol kan økes på grunn av CYP3A-hemming av ensitrelvir. Dosejustering av cilostazol anbefales. Se preparatomtalen for cilostazol for mer informasjon.
	↑ Warfarin	Det anbefales at antikoagulasjonsparametrene overvåkes når warfarin gis samtidig med ensitrelvir.
	↑ Dabigatran	Samtidig administrering av ensitrelvir forventes å øke dabigatrankonsentrasjoner (på grunn av hemming av P-gp) og føre til økt risiko for blødning. Reduser dosen av dabigatran eller unngå samtidig bruk.
	↑ Rivaroksaban	Hemming av CYP3A og P-gp fører til økte plasmanivåer og farmakodynamiske effekter av rivaroksaban, noe som kan føre til økt blødningsrisiko. Derfor anbefales det ikke å bruke ensitrelvir hos pasienter som får rivaroksaban.

Tabell 1. Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Legemiddelklasse	Legemiddel innenfor klassen (AUC-endring, C_{max}-endring)	Kliniske kommentarer
Antiepileptika	Karbamazepin	Karbamazepin reduserer AUC og C _{max} av ensitrelvir med henholdsvis opptil 46 % og 38 %. Karbamazepin er en sterk CYP3A4-induktor, og samtidig administrering er kontraindisert på grunn av mulig tap av virologisk respons (se pkt. 4.3).
	Fenytoin	Fenytoin er en sterk CYP3A4-induktor, og samtidig administrering er kontraindisert på grunn av mulig tap av virologisk respons (se pkt. 4.3).
	Fenobarbital Primidon	Fenobarbital og primidon er moderate CYP3A4-induktorer, og dette kan føre til redusert eksponering av ensitrelvir og potensielt tap av virologisk respons.
Antimykotika	↑ Itrakonazol	Itrakonazol er en sterk CYP3A4-hemmer og øker AUC og C _{max} av ensitrelvir med henholdsvis 31 % og 24 %, noe som ikke anses som klinisk relevant. Ensitrelvir hemmer CYP3A og som et resultat forventes det å øke plasmakonsentrasjonen av itraconazol. Nøye overvåking av terapeutisk effekt og bivirkninger anbefales når itraconazol tas samtidig med ensitrelvir.
Legemidler mot urinsyregikt	↑ Kolkisin	Konsentrasjonene av kolkisin forventes å øke ved samtidig administrering med ensitrelvir på grunn av CYP3A4-hemming. Samtidig administrering er kontraindisert hos pasienter med nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon på grunn av potensialet for alvorlige og/eller livstruende reaksjoner (se pkt. 4.3). For pasienter med normal nyrefunksjon, se preparatomtalen for kolkisin.
Antihistamin	↑ Terfenadin	Økte plasmakonsentrasjoner av terfenadin øker dermed risikoen for alvorlige arytmier fra dette legemidlet. Samtidig bruk med ensitrelvir er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).

Tabell 1. Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Legemiddelklasse	Legemiddel innenfor klassen (AUC-endring, C_{max}-endring)	Kliniske kommentarer
Antimykobakterielle midler	Rifampicin	Rifampicin er en sterk CYP3A4-induktor, og samtidig administrering er kontraindisert på grunn av potensielt tap av virologisk respons (se pkt. 4.3).
	↑ Rifabutin	En økning i rifabutineksponering forventes på grunn av hemmingen av CYP3A av ensitrelvir.
Antipsykotika	↑ Lurasidon ↑ Pimozid ↑ Kvetiapin	Samtidig administrering vil sannsynligvis resultere i økte plasmakonsentrasjoner av lurasidon, pimozid, kvetiapin og er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).
	↑ Aripiprazol	Dosejustering av aripiprazol anbefales da ensitrelvir forventes å øke plasmakonsentrasjoner av aripiprazol på grunn av CYP3A-hemming. Se preparatomtaler for aripiprazol for mer informasjon.
	↑ Haloperidol	Ensitrelvir hemmer CYP3A og som et resultat forventes det å øke plasmakonsentrasjonen av haloperidol.
Antitrombotika	↑ Tikagrelor	Samtidig administrering er kontraindisert (se pkt. 4.3).
Beta-adrenoseptoragonister (langtidsvirkende)	↑ Salmeterol	Ensitrelvir hemmer CYP3A og som et resultat av dette forventes en uttalt økning i plasmakonsentrasjonene av salmeterol, noe som resulterer i økt risiko for kardiovaskulære bivirkninger forbundet med salmeterol, inkludert QT-forlengelse, palpitasjoner og sinustakykardi. Unngå derfor samtidig bruk med ensitrelvir.
Kalsiumkanalblokkere	↑ Amlodipin ↑ Felodipin ↑ Nifedipin ↑ Verapamil	Ensitrelvir hemmer CYP3A og som et resultat forventes det å øke plasmakonsentrasjonen av kalsiumkanalantagonister. Hvis administrert samtidig, bør pasienter overvåkes nøye for terapeutiske effekter og bivirkninger under samtidig administrering. Se preparatomtaler for enkelte kalsiumkanalantagonister for mer informasjon.

Tabell 1. Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Legemiddelklasse	Legemiddel innenfor klassen (AUC-endring, C_{max}-endring)	Kliniske kommentarer
Hjerteglykosider	↑ Digoksin (31 %, 117 %)	Denne interaksjonen skyldes modifisering av P-gp-mediert digoksin-effluks av ensitrelvir. Overvåk digoksinnivåer om mulig og digoksinsikkerhet og effekt.
Kardiovaskulære legemidler	↑ Eplerenon ↑ Ivabradin	Samtidig administrering er kontraindisert (se pkt. 4.3).
	↑ Guanfacin	Ensitrelvir hemmer CYP3A og som et resultat forventes det å øke plasmakonsentrasjonen av guanfacin. Dosejustering anbefales, se preparatomtalen for guanfacin.
	↑ Mavacamten	Samtidig administrering hos pasienter med CYP2C19-fenotypen «poor metaboliser» eller ubestemt CYP2C19-fenotype er kontraindisert (se pkt. 4.3).
	↑ Riociguat	Plasmakonsentrasjoner kan øke på grunn av CYP3A- og P-gp-hemming av ensitrelvir. Samtidig administrering av riociguat med ensitrelvir anbefales ikke.
Kortikosteroider	↑ Budesonid ↑ Ciclesonid ↑ Deksametason (247 %, 47 %) ↑ Metylprednisolon	Ensitrelvir hemmer CYP3A og øker plasmakonsentrasjonen av deksametason. Det forventes også å øke plasmakonsentrasjonene av budesonid, ciclesonid og metylprednisolon. Forsiktighet anbefales ved samtidig bruk, se individuelle preparatomtaler.
Potensiatorer for transmembran konduktansregulator ved cystisk fibrose	Lumakaftor/ivakaftor	Lumakaftor/ivakaftor er en sterk CYP3A4-induktor, og samtidig administrering er kontraindisert (se pkt. 4.3).
Sykdomsmodifiserende antirevmatisk legemiddel	↑ Metotreksat	Ensitrelvir kan hemme OAT3 og forventes å øke plasmakonsentrasjonen av metotreksat. Forsiktighet bør utvises ved samtidig behandling.
Dopaminagonister	↑ Bromokriptin	Ensitrelvir hemmer CYP3A og som et resultat forventes det å øke plasmakonsentrasjonen av bromokriptin.

Tabell 1. Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Legemiddelklasse	Legemiddel innenfor klassen (AUC-endring, C_{max}-endring)	Kliniske kommentarer
Ergotderivater	↑ Dihydroergotamin ↑ Ergotamin ↑ Metylergometrin	Samtidig administrering er kontraindisert på grunn av potensiale for akutt ergottoksisitet karakterisert av vasospasme og iskemi i ekstremiteter og annet vev, inkludert sentralnervesystemet (se pkt. 4.3).
Gastrointestinale legemidler	↑ Aprepitant ↑ Loperamid	Ensitreivir hemmer CYP3A og som et resultat forventes det å øke plasmakonsentrasjonen av aprepitant og loperamid.
Motilitetsfremmende middel for mage-tarm	↑ Cisaprid	Ensitreivir kan øke plasmakonsentrasjonen av cisaprid, og dermed øke risikoen for alvorlige arytmier fra dette legemidlet, og samtidig bruk med ensitreivir er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).
Naturlegemidler (mot depresjon)	Johannesurt	Naturlegemidler som inneholder johannesurt (<i>Hypericum perforatum</i>) på grunn av risikoen for reduserte plasmakonsentrasjoner og reduserte kliniske effekter av ensitreivir og derfor er samtidig bruk med ensitreivir kontraindisert (se pkt. 4.3).
hiv CCR5-antagonist	↑ Maraviroc	Ensitreivir er forventet å øke plasmanivåene av maraviroc som et resultat av CYP3A-hemming. For ytterligere informasjon, se preparatomtalen for maraviroc.
hiv ikke-nukleosid revers transkriptasehemmere	Efavirenz Etravirin	Efavirenz og etravirin er moderate CYP3A4-induktorer, og dette kan føre til redusert eksponering av ensitreivir og potensielt tap av virologisk respons.
HMG-CoA-reduktasehemmere (statiner)	↑ Lovastatin ↑ Simvastatin	Samtidig administrering er kontraindisert (se pkt. 4.3).
	↑ Atorvastatin	Ensitreivir hemmer CYP3A og som et resultat forventes det å øke plasmakonsentrasjonen av atorvastatin (se preparatomtalen for atorvastatin).

Tabell 1. Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Legemiddelklasse	Legemiddel innenfor klassen (AUC-endring, C_{max}-endring)	Kliniske kommentarer
	↑ Rosuvastatin (65 %, 97 %)	Ensitrelvir hemmer BCRP, og som et resultat øker plasmakonsentrasjonen av rosuvastatin (se preparatomtalen for rosuvastatin).
Behandlinger ved hyperparatyreoidisme	↑ Cinacalcet	Ensitrelvir hemmer CYP3A og som et resultat forventes det å øke plasmakonsentrasjonen av cinacalcet. Dosejusteringer kan være nødvendig.
Immunsuppressiva	↑ Voclosporin	Samtidig administrering er kontraindisert på grunn av potensialet for akutt og/eller kronisk nefrotoksisitet (se pkt. 4.3).
	Kalsineurinhemmere: ↑ Ciklosporin ↑ Takrolimus	Ensitrelvir hemmer CYP3A og som et resultat forventes det å øke plasmakonsentrasjonen av ciklosporin og takrolimus. Denne samtidige administreringen bør kun vurderes ved nøye og regelmessig overvåking av blodkonsentrasjonen av immunsuppressiva, for å redusere dosen av det immunsuppressive legemidlet i samsvar med de nyeste retningslinjene og for å unngå overeksponering og påfølgende økning av alvorlige bivirkninger av det immunsuppressive legemidlet. Det er viktig at tett og regelmessig overvåking utføres ikke bare under samtidig administrering med ensitrelvir, men også etter behandling med ensitrelvir.

Tabell 1. Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Legemiddelklasse	Legemiddel innenfor klassen (AUC-endring, C_{max}-endring)	Kliniske kommentarer
	↑ Everolimus ↑ Sirolimus	Ensitrelovir hemmer CYP3A og som et resultat forventes det å øke plasmakonsentrasjonen av everolimus og sirolimus. Denne samtidige administreringen bør kun vurderes ved nøye og regelmessig overvåking av blodkonsentrasjonen av immunsuppressiva, for å redusere dosen av det immunsuppressive midlet i samsvar med de nyeste retningslinjene og for å unngå overeksponering og påfølgende økning av alvorlige bivirkninger av det immunsuppressive legemidlet. Det er viktig at tett og regelmessig overvåking utføres ikke bare under samtidig administrering med ensitrelovir, men også etter behandling med ensitrelovir.
Januskinase (JAK)-hemmere	↑ Tofacitinib	Ensitrelovir hemmer CYP3A og forventes som et resultat å øke plasmakonsentrasjonen av tofacitinib. Dosejustering av tofacitinib anbefales. Se preparatomtalen for tofacitinib for mer informasjon.
Mikrosomal triglyserid-transportprotein (MTTP)-hemmere	↑ Lomitapid	Ensitrelovir hemmer CYP3A og forventes derfor å øke plasmakonsentrasjonen av lomitapid. Samtidig administrering er kontraindisert på grunn av potensialet for hepatotoksisitet (se pkt. 4.3).
Migrenemedisiner	↑ Eletriptan	Ensitrelovir hemmer CYP3A og som et resultat forventes det å øke plasmakonsentrasjonen av eletriptan. Ensitrelovir skal ikke brukes sammen med eletriptan.
Mineralokortikoidreseptorantagonister	↑ Finerenon	Samtidig administrering er kontraindisert på grunn av potensialet for alvorlige bivirkninger, inkludert hyperkalemi, hypotensjon og hyponatremi (se pkt. 4.3).

Tabell 1. Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Legemiddelklasse	Legemiddel innenfor klassen (AUC-endring, C_{max}-endring)	Kliniske kommentarer
Nevropsykiatriske legemidler	↑ Kariprazin	Samtidig administrering er kontraindisert på grunn av økt plasmaeksponering av kariprazin og dets aktive metabolitter (se pkt. 4.3).
Opioidantagonister	↑ Naloksegol	Samtidig administrering er kontraindisert på grunn av muligheten for opioidabstinenssymptomer (se pkt. 4.3).
PDE5-hemmere for pulmonal arteriell hypertensjon	↑ Tadalafil	Ensitrelvir hemmer CYP3A og forventes derfor å øke plasmakonsentrasjonen av tadalafil. Samtidig administrering er kontraindisert (se pkt. 4.3).
PDE5-hemmere for erektil dysfunksjon	↑ Avanafil ↑ Sildenafil, ↑ Tadalafil, ↑ Vardenafil	Ensitrelvir hemmer CYP3A og som et resultat forventes det å øke plasmakonsentrasjonene av avanafil, sildenafil, tadalafil og vardenafil. Samtidig administrering med avanafil og vardenafil er kontraindisert (se pkt. 4.3).
Sedativer	↑ Triazolam	Samtidig administrering er kontraindisert (se pkt. 4.3).
Sedativer/hypnotika	↑ Daridoreksant	Samtidig administrering er kontraindisert (se pkt. 4.3).
	↑ Zopiklon	Ensitrelvir hemmer CYP3A og som et resultat forventes det å øke plasmakonsentrasjonen av zopiklon. Dosejusteringer kan være nødvendig.
	↑ Oral midazolam (577 %, 180 %)	Ensitrelvir hemmer CYP3A, og som et resultat øker plasmakonsentrasjonen av midazolam. Samtidig administrering med peroralt midazolam er kontraindisert (se pkt. 4.3). Forsiktighet bør utvises ved samtidig administrering med parenteral midazolam.
Selektive vasopressin V2-reseptorantagonister	↑ Tolvaptan	Ensitrelvir hemmer CYP3A og som et resultat forventes det å øke plasmakonsentrasjonene av tolvaptan. Dosereduksjon av tolvaptan anbefales hos pasienter. Se preparatomtalen for tolvaptan for mer informasjon.

Tabell 1. Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Legemiddelklasse	Legemiddel innenfor klassen (AUC-endering, C_{max}-endering)	Kliniske kommentarer
Urologiske legemidler	↑ Oksybutynin	Ensitrelvir hemmer CYP3A og forventes som et resultat å øke plasmakonsentrasjonen av oksybutynin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder/prevensjon hos menn og kvinner

Kvinner i fertil alder skal bruke effektiv prevensjon under behandling med ensitrelvir og i 2 uker etter siste dose av ensitrelvir (se pkt. 5.2 og 5.3). Graviditet skal utelukkes før behandlingsstart.

Graviditet

Det er en begrenset mengde data fra bruk av ensitrelvir hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Ensitrelvir er kontraindisert under graviditet (se pkt. 4.3).

Amming

Det er ukjent om ensitrelvir skilles ut i morsmelk hos mennesker. En preklinisk studie med rotter har vist at ensitrelvir skilles ut i melk (se pkt. 5.3). En risiko for det diende barnet kan ikke utelukkes. Amming anbefales derfor ikke under behandling og i 2 uker etter siste dose av ensitrelvir (se pkt. 5.2).

Fertilitet

Effekten av ensitrelvir på fertilitet hos mennesker har ikke blitt studert. Basert på data fra dyrestudier er det ingen bevis på at ensitrelvir har en effekt på mannlig eller kvinnelig fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Zokovea har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene er hypertriglyseridemi (5,4 %), hodepine (2,7 %), diaré (1,9 %) og kvalme (1,1 %).

De mest alvorlige bivirkningene er anafylaksi og anafylaktisk sjokk (frekvens ikke kjent).

Bivirkningstabell

Sikkerhetsprofilen til legemidlet er basert på bivirkninger rapportert i kliniske studier og spontanrapportering.

Bivirkningene i tabell 2 nedenfor er listet opp etter organklassesystem og frekvens. Frekvenser defineres som følger: Svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$); ikke kjent (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 2. Bivirkninger

	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Frekvens ikke kjent*
Forstyrrelser i immunsystemet					Anafylaksi, anafylaktisk sjokk
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Hypertri-glyseridemi	Dyslipidemi		
Sykdommer i lever og galleveier			Hyper-bilirubinemi		
Nevrologiske sykdommer		Hodepine			
Gastrointestinale sykdommer		Diaré, Kvalme	Oppkast, Abdominalt ubehag, Dyspepsi		
Hud- og underhudssykdommer			Utslett, Eksem, Urtikaria, Pruritus	Legemiddel-erupsjon	

*Data etter markedsføring

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det finnes ingen spesifikk antidot for Zokovea. Ved overdosering skal generelle støttetiltak igangsettes basert på pasientens tegn og symptomer.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antivirale midler til systemisk bruk, proteasehemmere, ATC-kode: J05AE16

Virkningsmekanisme

Ensitrelvir hemmer selektivt SARS-CoV-2 3C-lignende (3CL) protease, et essensielt enzym for prosessering av polyproteinet kodet av SARS-CoV-2-genet, som dermed hemmer SARS-CoV-2-replikasjonen. 50 % hemmende konsentrasjon (IC₅₀) av ensitrelvir for SARS-CoV-2 3CL proteaseaktivitet var 0,0132 mikromol/l.

Antiviral aktivitet

Den antivirale aktiviteten til ensitrelvir mot kliniske isolater av SARS-CoV-2, inkludert virusstammer med mutasjoner i spike-proteinet, som alfa (B.1.1.7), beta (B.1.351), gamma (P.1), delta (B.1.617.2), theta (P.3), lambda (C.37), mu (B.1.621) og omicron (B.1.1.529) ble bestemt ved bruk av

VeroE6/TMPRSS2-celler. Den 50 % effektive konsentrasjonen (EC_{50}) av ensitrelvir for SARS-CoV-2 varierte fra 0,20 til 0,99 mikromol/l.

Aminosyresubstitusjon av D48G, M49L, P52S, S144A og M49L/S144A i SARS-CoV-2 nsp5-regionen ble identifisert etter viruspassasje i nærvær av ensitrelvir *in vitro*. Verdiene for endring i effekt (fold -endring) for ensitrelvir mot rekombinant SARS-CoV-2 som bærer D48G, M49L, P52S, S144A og M49L/S144A var henholdsvis 4,3, 17, 3,7, 9,2 og 100.

I studie 2206T1331 var nsp5-sekvensdata tilgjengelig hos 51 av 243 deltakere i ensitrelvir-gruppen (i mITT-populasjonen på 1030 deltakere) som hadde positiv PCR-resultat etter dosering (sentralt laboratorium). Av 51 deltakere ble ensitrelvir TEAASer i nsp5 oppdaget hos 19 deltakere: M49L hos 10 deltakere, T25A hos 4 deltakere, M49I hos 3 deltakere og P52S hos 3 deltakere (inkludert 1 deltaker med M49L og T25A).

Fold-endringsverdiene for ensitrelvir mot rekombinant SARS-CoV-2 som bærer T25A, M49I, M49L og P52S var henholdsvis 14,4, 5,3, 17 og 3,7.

Definisjon av ensitrelvir TEAAS: Aminosyresubstitusjon bekreftet ≥ 3 deltakere som opplever behandlingsrelaterte aminosyresubstitusjoner med en mutasjonsfrekvens ≥ 15 % og $\geq 2,5$ ganger (i forhold til placebo) i andelen deltakere med behandlingsrelatert aminosyresubstitusjon med mutasjonsfrekvens ≥ 15 % i den ene eller andre av ensitrelvir-gruppene i ITT-populasjonen.

Farmakodynamiske effekter

Ingen QTc-forlengelse ble observert ved plasmakonsentrasjonsområdet for ensitrelvir ved bruk av konsentrasjons-QTc-analyse basert på data etter enkeltdoser av ensitrelvir 20 til 2 000 mg.

Klinisk effekt

Studie 2206T1331

Dette var en fase 3 multisenter, dobbeltblind, randomisert, placebokontrollert studie for å evaluere effekten og sikkerheten av ensitrelvir i forebyggingen av symptomatisk SARS-CoV-2-infeksjon i husholdningskontakter hos en person med symptomatisk COVID-19 innen 72 timer. Studien ble gjennomført i følgende land: Argentina, Japan, Sør-Afrika, USA og Vietnam. Kvalifiserte deltakere (12 år og eldre) ble randomisert til enten ensitrelvir-gruppen eller placebo-gruppen (1:1).

- Ensitrelvir-gruppen:
Som en startdose ble 375 mg administrert på dag 1. Deretter, som en vedlikeholdsdose, ble 125 mg administrert på dag 2 til 5.
- Placebogruppe:
Tilsvarende placebo ble administrert én gang daglig i 5 dager.

Totalt 2 387 deltakere ble randomisert, og 2 041 deltakere ble inkludert i mITT-settet. mITT-settet ble definert som alle randomiserte og doserte deltakere som hadde et bekreftet negativt screeningresultat for SARS-CoV-2 RT-PCR (sentralt laboratorium).

Andelen menn var 43,3 % ensitrelvir og 38,0 % placebo, og andelen kvinner var 56,7 % ensitrelvir og 62,0 % placebo. Andelen av 12 til < 18 år var 6,2 % ensitrelvir og 5,3 % placebo; andelen av 18 til 64-år var 84,2 % ensitrelvir og 85,8 % placebo, og andelen av 65-år og eldre var 9,6 % ensitrelvir og 8,9 % placebo.

Symptomatisk COVID-19 ble definert som en positiv RT-PCR-test bekreftet av sentrallaboratoriet og forekomst (eller forverring [økning av en symptomscore fra baseline] av eksisterende COVID-19-lignende symptomer) av ≥ 1 av de 14 spesifiserte COVID-19-symptomene i minst 48 timer.

Det primære endepunktet, andelen deltakere med symptomatisk COVID-19 til og med dag 10 (95 % KI) i mITT-populasjonen, var 2,9 % (30/1 030; 95 % KI: 1,97 %, 4,13 %) i ensitrelvir-gruppen og

9,0 % (91/1 011; 95 % KI: 7,31 %, 10,94 %) i placebogruppen. Risikoforholdet for symptomatisk COVID-19 hos deltakere randomisert til ensitrelvir sammenlignet med deltakere som ble randomisert til placebo var 0,33 (0,22, 0,49) ($p < 0,0001$).

I en ujustert beskrivende undergruppeanalyse etter geografisk region, forekom symptomatisk COVID-19 til og med dag 10 hos 11 av 266 deltakere (4,1 %; 95 % KI: 2,08 %, 7,28 %) i ensitrelvir-gruppen og 62 av 270 deltakere (23,0 %; 95 % KI: 18,08 %, 28,45 %) i placebogruppen i Japan, tilsvarende et risikoforhold på 0,18 (95 % KI: 0,10, 0,33). I Nord-Amerika forekom, symptomatisk COVID-19 til og med dag 10 hos 15 av 692 deltakere (2,2 %; 95 % KI: 1,22 %, 3,55 %) i ensitrelvir-gruppen og 25 av 683 deltakere (3,7 %; 95 % KI: 2,38 %, 5,36 %) i placebogruppen, tilsvarende et risikoforhold på 0,60 (95 % KI: 0,32, 1,12). I undergruppen «resten av verden» (Argentina, Sør-Afrika og Vietnam), forekom symptomatisk COVID-19 til og med dag 10 hos 4 av 72 deltakere (5,6 %; 95 % KI: 1,53 %, 13,62 %) i ensitrelvir-gruppen og 4 av 58 deltakere (6,9 %; 95 % KI: 1,91 %, 16,73 %) i placebogruppen, tilsvarende et risikoforhold på 0,84 (95 % KI: 0,27, 2,61).

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Zokvea i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen post-eksponeringsprofylakse mot COVID-19 (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter oral administrering av ensitrelvir én gang daglig med en startdose på 375 mg på dag 1 og en vedlikeholdsdose på 125 mg på dag 2 til 5, var det geometriske gjennomsnittet (CV %) ensitrelvir $C_{\max}$ og $AUC_{0-\tau}$ på dag 1 henholdsvis 19,7 (21,1 %) mikrog/ml og 325,0 (15,7 %) mikrog·t/ml, og de på dag 5 var henholdsvis 24,8 (13,4 %) mikrog/ml og 475,5 (15,0 %) mikrog·t/ml. Median tid til $C_{\max}$ ($T_{\max}$) er 2,75 til 3,25 timer. Den absolutte biotilgjengeligheten av ensitrelvir er ikke fastslått.

Effekt av mat på oral absorpsjon

Hos friske voksne som fikk en enkel oral administrering av ensitrelvir 375 mg etter matinntak (en fettrik og kaloririk frokost), økte AUC med omtrent 25 %, og median $T_{\max}$ ble forsinket fra 2,50 timer (i fastende tilstand) til 6,00 timer (etter matinntak), men påvirket ikke $C_{\max}$ for ensitrelvir. Det var ingen klinisk relevant forskjell i eksponeringen for ensitrelvir mellom fastende tilstand og tilstand etter matinntak, selv om $T_{\max}$ er forsinket ved inntak av mat sammenlignet med fastende tilstand.

Distribusjon

Bindingsgraden til humane serumproteiner er 97,7 % til 98,7 %.

Det geometriske gjennomsnittlige tilsynelatende distribusjonsvolumet i den terminale eliminasjonsfasen var fra 13,5 til 20,6 l etter en oral enkeltdose av ensitrelvir (suspensjon) 20 til 2 000 mg til friske voksne japanske menn i fastende tilstand.

Biotransformasjon

En *in vitro*-studie viste at flere CYP-enzymmer, inkludert CYP3A, bidro til dannelsen av ensitrelvirtriazol N-desmetyl.

Når ensitrelvir ble administrert oralt med en enkeltdose i fastende tilstand til friske voksne, ble hovedsakelig uendret ensitrelvir påvist i plasma, samt en klorert metabolitt av ensitrelvir. Mindre metabolitter ble observert i urin (ensitrelvirtriazol N-desmetyl, ensitrelvirindazol N-desmetyl og en ukjent metabolitt1) og avføring (N-deindazolert form av ensitrelvir, ensitrelvirtriazol N-desmetyl,

ensitrelvirindazol N-desmetyl, ensitrelvir 3-indazolinon, ensitrelvirindazol 4-Cl og en annen ukjent metabolitt 2).

Eliminasjon

Størstedelen av elimineringen av ensitrelvir skjer via galleveien med noe bidrag fra renal eliminasjon. Etter at [¹⁴C]-ensitrelvir (suspensjon) ble administrert oralt i en dose på 375 mg til friske deltakere, ble omtrent 65 % og 26 % av ensitrelvir gjenfunnet i avføring og urin. Uendret ensitrelvir ble hovedsakelig påvist i plasma, som var omtrent 90 % av den totale radioaktiviteten i plasma.

Etter oral administrering av ensitrelvir én gang daglig, med en startdose på 375 mg på dag 1 og en vedlikeholdsdose på 125 mg på dag 2 til 5, var det geometriske gjennomsnittet for terminal eliminasjonshalveringstid 58 timer på dag 5.

Linearitet/ikke-linearitet

Ensitrelvir viste tilnærmet lineær farmakokinetikk i fastende tilstand innenfor doseområdet 20 mg til 2 000 mg (suspensjon) hos friske frivillige voksne.

Spesielle populasjoner

I en farmakokinetisk populasjonsanalyse ble det ikke observert noen klinisk signifikante forskjeller i farmakokinetikken til ensitrelvir basert på alder (12 til 91 år), kjønn eller rase/etnisitet.

Eldre

Eksponeringen hos eldre deltakere i alderen ≥ 65 år var sammenlignbar med den hos friske voksne deltakere.

Kroppsvekt

Det var en tendens til høyere eksponering ved lavere kroppsvekt, men dette ble ikke vurdert som klinisk relevant.

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetiske studier har ikke blitt utført med ensitrelvir hos spedbarn og barn under 12 år (se pkt. 4.2).

Ungdom som fikk ensitrelvir varierte i vekt fra 32 kg til 112 kg. Farmakokinetiske analyser bekreftet at ensitrelvir-eksponeringen hos ungdom var sammenlignbar med den hos voksne.

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetiske studier har blitt utført med ensitrelvir hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Sammenlignet med friske kontrollpersoner uten nedsatt nyrefunksjon økte $C_{\max}$ og $AUC_{\inf}$ for ensitrelvir med henholdsvis 1,32 og 1,44 ganger hos pasienter med mild nedsatt nyrefunksjon, 1,33 og 1,49 ganger hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon, og 1,11 og 1,60 ganger hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon har ingen klinisk betydning for farmakokinetikken til ensitrelvir (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetiske studier har blitt utført med ensitrelvir hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon.

Sammenlignet med friske kontroller uten nedsatt leverfunksjon, var $C_{\max}$ og $AUC_{\inf}$ av ensitrelvir henholdsvis 0,89 og 1,03 ganger hos pasienter med mild nedsatt leverfunksjon, 0,74 og 0,87 ganger hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. Derfor har ikke lett og moderat nedsatt leverfunksjon en klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til ensitrelvir (se pkt. 4.2).

Farmakokinetiske studier har ikke blitt utført med ensitrelvir hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data viser ingen spesiell risiko for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitet ved gjentatt dosering og genotoksitet.

Basert på resultater fra prekliniske generelle toksisitetsstudier, inkluderer bivirkningene av ensitrelvir redusert matinntak, reduserte erytrocyttparametre, inflammatoriske forandringer i flere organer, redusert blodplatetall og oppkast. Disse funnene ble observert ved eksponeringsnivåer som var 2 til 3 ganger høyere enn den kliniske eksponeringsdosen I den 2 og 4 uker lange orale toksisitetsstudien hos aper ble det observert infiltrasjon av inflammatoriske celler, hovedsakelig mononukleære celler, i leverportvenen, galleblæren, lunge/bronkie ved en dose tilsvarende 8,0 ganger eller mer enn den kliniske eksponeringsdosen.

Ingen karsinogenisitetstudier har blitt utført med ensitrelvir.

Ensitrelvir påvirket ikke fertiliteten hos hann- og hunnrotter eller tidlig embryoutvikling hos rotter ved doser opptil en dose tilsvarende 8,2 til 10 ganger den kliniske eksponeringsdosen.

I en studie av embryoføtal utvikling hos rotter induserte ikke ensitrelvir misdannelser eller embryoføtal dødelighet opptil en dose tilsvarende 6,6 ganger den kliniske eksponeringsdosen. Imidlertid ble det observert lavt forbruk og kroppsvekt hos mødretyr, samt lett veksthemming i fosteret og høy forekomst av korte overtallige ribbein ved 1 000 mg/kg/dag, en dose tilsvarende 6,6 ganger den kliniske eksponeringsdosen.

I en studie av embryoføtal utvikling hos kaniner induserte ensitrelvir embryoføtal dødelighet eller misdannelser med alvorlig maternell toksisitet ved kontinuerlig administrering i doser tilsvarende henholdsvis 5,0 og 7,4 ganger den kliniske eksponeringsdosen under organogenesen. Endringene som ble observert ved doser tilsvarende henholdsvis 5,0 og 7,4 ganger den kliniske eksponeringsdosen, var misdannelser i aksialskjelettet, inkludert endringer knyttet til vertebrale misdannelser som skjelettvariasjoner i thorakalt sentrum og kort hale, samt en høy forekomst av overtallige ribbein og/eller overtallige lumbalvirvler som skjelettvariasjon. I tillegg ble abort assosiert med maternell toksisitet observert hos én mor ved doser tilsvarende 5,0 ganger den kliniske eksponeringsdosen.

I en studie av pre- og postnatal utvikling og maternell funksjon hos rotter ble det observert redusert overlevelseshastighet på postnatal dag 4 og veksthemming hos ungene ved en dose tilsvarende 6,6 ganger den kliniske eksponeringsdosen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Mannitol (E421)
Krysskarmellosenatrium (E468)
Hydroksypropylcellulose (E463)
Silika, kolloidal vannfri (E551)
Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E460)
Magnesiumstearat (E470b)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PCTFE med aluminiumsfolieblisterpakninger.

Eske som inneholder et blisterbrett med totalt 7 tabletter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/26/2062/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER
OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Shionogi B.V.
Herengracht 464
Amsterdam
1017 CA
Nederland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Zokovea 125 mg tabletter
ensitrelvir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder ensitrelvirfumarsyre tilsvarende 125 mg ensitrelvir.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Tablett

7 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

Ikke tygg, del eller knus.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. UTLØPSDATO

EXP

8. OPPBEVARINGSBETINGELSER**9. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

10. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

11. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/26/2062/001

12. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

13. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Zokovea 125 mg tabletter

14. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

15. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zokovea 125 mg tabletter
ensitrelvir

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Shionogi og firmalogo

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Zokovea 125 mg tabletter ensitrelevir

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Zokovea er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Zokovea
3. Hvordan du bruker Zokovea
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Zokovea
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Zokovea er og hva det brukes mot

Zokovea inneholder virkestoffet ensitrelevir. Dette er et legemiddel som bidrar til å bekjempe virusinfeksjoner i hele kroppen. Dette er et antiviralt legemiddel brukt hos voksne og ungdom fra 12 år og oppover for å forebygge Covid-19 etter eksponering for SARS-CoV-2, viruset som forårsaker sykdommen.

COVID-19 er forårsaket av et virus som kalles et koronavirus. Zokovea stopper viruset i å formere seg i celler, som i sin tur stopper viruset fra å formere seg i kroppen. Dette kan hjelpe kroppen din å overvinne virusinfeksjonen og kan hindre deg i å utvikle alvorlig sykdom.

2. Hva du må vite før du bruker Zokovea

Bruk ikke Zokovea dersom:

- du er allergisk overfor ensitrelevir eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- du er gravid.
- du bruker noen av de følgende legemidlene, da det å ta dem sammen med Zokovea kan forårsake alvorlige eller livstruende bivirkninger eller **påvirke hvordan Zokovea virker**:
 - Kinidin, dronedaron, ranolazin (mot uregelmessig hjerterytme)
 - Kolkisin (mot urinsyregikt)
 - Pimozid (mot alvorlige tics)
 - Lurasidon, kariprazin (mot schizofreni)
 - Kvetiapin (mot bipolar lidelse)
 - Tikagrelor (for å forebygge blodpropp)
 - Eplerenon, ivabradin, mavacamten (mot hjerteproblemer)
 - Dihydroergotamin, ergotamin metylergometrin (mot hodepine)
 - Voklosporin (for å undertrykke immunsystemet)

- Simvastatin, lomitapid og lovastatin (mot høyt kolesterol)
- Finerenon (mot kronisk nyresykdom)
- Tadalafil (mot pulmonal arteriell hypertensjon)
- Triazolam, oral midazolam og daridoreksant (mot søvnproblemer)
- Venetoklaks, apalutamid, enzalutamid og mitotan (mot kreft)
- Karbamazepin og fenytoin (mot epilepsi)
- Rifampicin (mot enkelte alvorlige infeksjoner, inkludert tuberkulose)
- Lumakaftor og ivakaftor (mot cystisk fibrose)
- Johannesurt (*Hypericum perforatum*; et naturlegemiddel mot depresjon og angst)
- Terfenadin (antihistaminer)
- Naloksegol og cisaprid (mot forstoppelse)
- Avanafil og vardenafil (mot erektil dysfunksjon hos menn)

Advarsler og forsiktighetsregler

Allergiske reaksjoner

Allergiske reaksjoner, inkludert alvorlige allergiske reaksjoner (kjent som «anafylaksi»), kan forekomme hos personer som tar Zokovea – selv etter bare 1 dose.

Leversykdom

Snakk med lege dersom du har eller har hatt en leversykdom.

Barn og ungdom

Ikke gi Zokovea til barn under 12 år fordi dette legemidlet ikke har blitt studert i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Zokovea

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, inkludert de som brukes til:

Blod- og hjerte (kardiovaskulære)-sykdommer:

- ujevne hjerteslag, slik som disopyramid
- høyt blodtrykk, slik som amlodipin, nifedipin, felodipin, verapamil
- hjerteproblemer, slik som guanfacin, riociguant, digoksin
- høyt blodkolesterol, slik som atorvastatin, rosuvastatin

Smittsomme sykdommer:

- infeksjoner, slik som erytromycin, rifabutin (antibiotika)
- soppinfeksjoner, slik som itrakonazol (antifungale midler)
- hiv-infeksjon, slik som maraviroc, efavirenz, etravirin

Psykiske helsetilstander:

- psykiske lidelser eller stemningslidelser, slik som haloperidol, aripiprazol
- psykose slik som bromokriptin (dopaminreseptoragonister)
- stress slik som zopiklon, parenteral midazolam (sedativer og hypnotika)

Inflammatoriske sykdommer:

- betennelse, slik som budesonid, syklesonid, deksametason, metylprednisolon (steroider og kortikosteroider)
- revmatoid artritt, psoriasisartritt, ankyloserende spondylitt eller ulcerøs kolitt, slik som tofacitinib, metotreksat

Andre sykdommer:

- alvorlig smerte, slik som fentanyl, oksykodon, metadon, buprenorfin
- lungeproblemer, slik som salmeterol
- nyresykdom, slik som cinacalcet, tolvaptan
- fordøyelsesproblemer, slik som aprepitant, loperamid

- overaktiv blære, slik som tolterodin, oksybutynin
- erektil dysfunksjon (også kjent som impotens) slik som sildenafil, tadalafil
- kreft, slik som docetaxel, temsirolimus, gefitinib, dasatinib, erlotinib, lapatinib, bortezomib, imatinib, sunitinib, bosutinib, kabazitaxel, crizotinib, panobinostat, ponatinib, ruksolitinib, aksitinib, nilotinib, irinotekan, vinkristin, vinblastin, ibrutinib, neratinib
- autoimmun sykdom eller organtransplantasjon, som ciklosporin, takrolimus, everolimus, sirolimus
- epilepsi (anfall), slik som fenobarbital, primidon
- hodepine, slik som eletriptan
- blodfortynnende midler (antikoagulantia), slik som warfarin, apiksaban, cilostazol, dabigatran, rivaroksaban
- godartet prostatahyperplasi, slik som alfuzosin, silodosin

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Mange legemidler interagerer med ensitrelvir. **Før en liste over legemidlene dine** for å vise legen og apoteket.

Ikke begynn å ta et nytt legemiddel uten å si fra til legen eller apoteket, de kan fortelle deg om det er trygt å ta Zokovea sammen med andre legemidler.

Graviditet, amming og fertilitet

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Ikke ta Zokovea hvis du er gravid.

Kvinner som kan bli gravide skal bruke sikker prevensjon (prevensjonsmidler) under behandling med ensitrelvir og i to uker etter siste dose av ensitrelvir. Graviditet bør utelukkes før behandlingen starter.

Du bør ikke amme barnet ditt mens du tar Zokovea, og i 2 uker etter at du har sluttet å bruke Zokovea som en forholdsregel. Dette er fordi det ikke finnes informasjon om bruken av Zokovea ved amming og det er ikke kjent om legemidlet går over i morsmelk.

Kjøring og bruk av maskiner

Zokovea forventes ikke å påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Zokovea inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Zokovea

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvor mye du skal ta

En behandlingskur varer i 5 dager.

Anbefalt dose er:

- dag 1: ta 3 tabletter samtidig (totaldose 375 mg)
- dag 2, 3, 4 og 5: ta 1 tablett daglig (125 mg)

Hvordan du bruker

Zokovea skal tas så snart som mulig og innen 72 timer etter nærkontakt med en person som har COVID-19.

Zokovea kan tas med eller uten mat:

- Svelg tablettene hele med vann
- Tablettene skal ikke tygges, deles eller knuses.

Dersom du tar for mye av Zokovea

Hvis du tar for mye Zokovea, ring legen eller apoteket umiddelbart eller dra til nærmeste legevakt med en gang.

Dersom du har glemt å ta Zokovea

Dersom du glemmer en dose, ta den så snart du husker det. Hvis det imidlertid snart er tid for neste dose, skal du ikke ta den glemte dosen, men ta neste dose til vanlig tid. Ikke ta en dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Zokovea

Selv om du føler deg bedre, skal du ikke slutte å ta dette legemidlet uten å snakke med legen din. Du skal imidlertid slutte å ta dette legemidlet hvis du har tegn på en alvorlig allergisk reaksjon som beskrevet i avsnitt 4 i pakningsvedlegget.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger:

Slutt å ta Zokovea og kontakt lege eller gå til det nærmeste akuttmottaket **umiddelbart** hvis du opplever noen av følgende symptomer:

Tegn på en alvorlig allergisk reaksjon (frekvens ikke kjent)

- problemer med å svelge eller puste
- hevelse i tunge, munn og ansikt
- tett hals
- hes stemme
- kløe
- hudutslett

Andre bivirkninger:

Snakk med legen din hvis du merker noen av følgende bivirkninger:

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- hodepine
- diaré
- sykdomsfølelse (kvalme)
- økte blodnivåer av visse fettstoffer (lipider) kalt triglyserider

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- økt nivå i blodet av et stoff produsert av leveren (bilirubin)

- oppkast
- ubehag i magen (abdomen)
- fordøyelsesbesvær (dyspepsi)
- hudutslett
- eksem
- kløende utslett (urtikaria)
- kløende hud (pruritus)

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1 000 personer)

- allergiske hudsymptomer som utslett, rødhet og små hevelser i huden (legemiddelutslett)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Zokovea

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken eller blisterpakningen etter 'EXP'. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Zokovea

Virkestoff er ensitrelvir. Hver tablett inneholder ensitrelvirfumarsyre, tilsvarende 125 mg ensitrelvir.

Andre innholdsstoffer er mannitol (E421), krysskarmellosenatrium (E468), hydroksypropylcellulose (E463), kolloidal vannfri silika (E551), mikrokrySTALLinsk cellulose (E460) og magnesiumstearat (E470b).

Hvordan Zokovea ser ut og innholdet i pakningen

Omtrent 9 mm store, runde, hvite til lysegulhvite tabletter preget på den ene siden med firmalogo og «711», og «125» på den andre siden.

Zokovea er pakket i en eske som inneholder en PVC/PCTFE blisterbrett med totalt 7 tabletter.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>