

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zokovea 125 mg comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém ensitrelvir ácido fumárico equivalente a 125 mg de ensitrelvir.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido

Comprimidos redondos, de aproximadamente 9 mm, brancos a branco-amarelado claro, gravados de um lado com o logótipo da empresa e “711” e “125” do outro lado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Zokovea é indicado para a profilaxia pós-exposição à COVID-19 em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos.

Zokovea deve ser utilizado de acordo com as recomendações oficiais.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos

A dose recomendada para doentes com idade igual ou superior a 12 anos é de 375 mg de ensitrelvir por via oral uma vez por dia no Dia 1 e 125 mg uma vez por dia nos Dias 2 a 5, durante um total de 5 dias.

Recomenda-se que a administração seja iniciada o mais rapidamente possível e até 72 horas após o contacto próximo com um indivíduo que tenha infeção por SARS-CoV-2 (ver secção 5.1).

Dose esquecida

Em caso de dose esquecida, o doente deve tomá-la assim que possível e retomar o esquema posológico normal. Se já estiver quase na hora da dose seguinte, não deve tomar a dose esquecida e, em vez disso, tomar a dose seguinte à hora habitual. O doente não deve tomar uma dose a dobrar para compensar uma dose esquecida.

Populações especiais

Compromisso hepático

Não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado. Zokovea não é recomendado para utilização em doentes com compromisso hepático grave (ver secções 4.4 e 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso renal (ver secção 5.2).

Idosos

Não é necessário ajuste posológico em doentes com idade superior a 65 anos (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Zokovea em crianças com menos de 12 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Por via oral.

Este medicamento pode ser tomado com ou sem alimentos (ver secção 5.2). Os comprimidos devem ser engolidos inteiros com água e não devem ser mastigados, partidos ou esmagados.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Mulheres grávidas (ver secções 4.4 e 4.6).

Os medicamentos listados abaixo são apenas exemplos e não constituem uma lista exaustiva de todos os medicamentos que são contraindicados com o ensitrelvir.

Medicamentos que são altamente dependentes do CYP3A para a sua eliminação e para os quais concentrações plasmáticas elevadas estão associadas a reações graves e/ou potencialmente fatais:

- Antianginoso: ranolazina
- Antiarrítmicos: dronedarona, quinidina
- Agentes anticancerígenos: venetoclax (no início e durante a fase de aumento de dose em doentes com leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocitário pequeno)
- Agentes anti-gota: colquicina (em doentes com compromisso renal e/ou hepático)
- Anti-histamínicos: terfenadina
- Antipsicóticos: lurasidona, pimozida, quetiapina
- Agentes antitrombóticos: ticagrelor
- Medicamentos cardiovasculares: eplerenona, ivabradina
- Inibidor cardíaco da miosina: mavacamten (em doentes com fenótipo de metabolizador fraco do CYP2C19 ou fenótipo indeterminado do CYP2C19)
- Derivados de ergot: di-hidroergotamina, ergotamina, metilergometrina
- Agentes de motilidade GI: cisaprida
- Imunossuppressores: voclosporina
- Agentes modificadores dos lípidos: sinvastatina, lovastatina, lomitapida
- Antagonistas dos recetores mineralocorticoides: finerenona
- Agentes neuropsiquiátricos: cariprazina
- Antagonistas opioides: naloxegol
- Inibidores da PDE5: avanafil, tadalafil quando utilizado para a hipertensão arterial pulmonar (HAP), vardenafil
- Sedativos/hipnóticos: daridorexant, midazolam oral, triazolam

Devido à longa semivida do ensitrelvir e a um mecanismo dependente do tempo, o efeito inibidor da enzima no CYP3A pode ser mantido durante 1-2 semanas após o tratamento com ensitrelvir.

Medicamentos que são indutores potentes do CYP3A, nos quais concentrações plasmáticas significativamente reduzidas de ensitrelvir podem estar associadas à potencial perda da resposta virológica e à potencial resistência:

- Antibióticos: rifampicina
- Agentes anticancerígenos: apalutamida, enzalutamida, mitotano
- Anticonvulsivantes: carbamazepina, fenitoína
- Potenciadores do regulador da condutância transmembranar da fibrose quística: lumacaftor/ivacaftor
- Medicamentos à base de plantas: Hipericão (*Hypericum perforatum*)

O Zokovea não deve ser iniciado imediatamente após a descontinuação de indutores potentes do CYP3A devido ao atraso na dissipação do efeito do indutor do CYP3A recentemente descontinuado (ver secção 4.5).

Deve ser considerada uma abordagem multidisciplinar (por exemplo, o envolvimento de médicos e especialistas em farmacologia clínica) para determinar o momento adequado para o início de Zokovea, tendo em conta o atraso na dissipação do efeito do indutor do CYP3A recentemente descontinuado e a necessidade de iniciar Zokovea nas 72 horas após contacto próximo com um indivíduo que tenha infeção por SARS-CoV-2 (ver secção 4.2).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes. A gravidez tem de ser excluída antes do início do tratamento (ver secções 4.3 e 4.6).

Interações medicamentosas

Uma vez que o ensitrelvir pode interagir com indutores do CYP3A ou medicamentos que são substratos do CYP3A, gp-P ou da BCRP, os medicamentos concomitantes devem ser cuidadosamente avaliados ao receitar Zokovea (ver secções 4.3 e 4.5).

Reações de hipersensibilidade

Foram notificados casos de anafilaxia e choque anafilático com ensitrelvir (ver secção 4.8). Se ocorrerem sinais e sintomas de anafilaxia clinicamente significativa, o tratamento deve ser descontinuado imediatamente e devem ser iniciados medicamentos e/ou cuidados de apoio apropriados.

Compromisso hepático grave

Não estão disponíveis dados farmacocinéticos e clínicos em doentes com compromisso hepático grave. Por conseguinte, Zokovea não é recomendado para utilização em doentes com compromisso hepático grave.

Excipientes com efeito conhecido

Sódio

Os comprimidos de ensitrelvir contêm menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, são praticamente “isentos de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos de outros medicamentos sobre o ensitrelvir

Ensitrelvir é um substrato do CYP3A, gp-P e BCRP.

Indução do CYP

O indutor forte do CYP3A carbamazepina (100 mg duas vezes ao dia [dias 1 a 3], 200 mg duas vezes ao dia [dias 4 a 6], 300 mg duas vezes ao dia [dias 7 a 18]) reduziu a AUC do ensitrelvir em 46%.

Espera-se que o efeito de um indutor moderado seja menor, mas não pode ser excluído um efeito clinicamente relevante.

Assim, a coadministração de ensitrelvir com medicamentos que induzem o CYP3A pode diminuir as concentrações plasmáticas de ensitrelvir e reduzir o seu efeito terapêutico.

A utilização concomitante de indutores potentes do CYP3A com ensitrelvir é contraindicada (ver secção 4.3) e a utilização concomitante de indutores moderados do CYP3A com ensitrelvir não é recomendada, mas, caso seja necessário, o prescritor deve estar ciente de que isto pode levar a uma diminuição da exposição de ensitrelvir e a uma potencial perda de resposta virológica.

Inibição do CYP

O inibidor forte de CYP3A itraconazol (200 mg duas vezes ao dia no dia 1 e depois 200 mg uma vez ao dia) aumentou a AUC do ensitrelvir em 1,31 vezes. Isto não é considerado clinicamente relevante e o ensitrelvir pode ser utilizado com inibidores do CYP3A. Uma vez que o itraconazol também é um inibidor da gp-P e da BCRP, o ensitrelvir também pode ser utilizado com inibidores destes transportadores.

Efeitos de ensitrelvir sobre outros medicamentos

Ensitrelvir é um inibidor forte do CYP3A4.

Substratos do CYP3A4

O Zokovea é um inibidor forte do CYP3A, uma vez que o ensitrelvir 375/125 mg aumentou a C_{max} e a AUC do midazolam em 2,80 e 6,77 vezes, respetivamente, e aumenta as concentrações plasmáticas de medicamentos que são metabolizados principalmente pelo CYP3A. A coadministração de ensitrelvir com medicamentos altamente dependentes do CYP3A para a sua eliminação e cujas concentrações plasmáticas elevadas estão associadas a acontecimentos graves e/ou potencialmente fatais é contraindicada (ver secção 4.3). A coadministração de outros substratos do CYP3A que possam levar a interações potencialmente significativas (ver Tabela 1) deve ser considerada apenas se os benefícios superarem os riscos.

Substratos da glicoproteína P

O ensitrelvir (500 mg dose única) aumentou a C_{max} e a AUC_{0-inf} do substrato da gp-P, digoxina, em 2,17 e 1,31 vezes, pelo que o ensitrelvir é um inibidor da gp-P. Deve ter-se cuidado em casos de tratamento concomitante com substratos sensíveis da gp-P com índice terapêutico estreito (por exemplo, digoxina, dabigatrano). Deve ser efetuada monitorização atenta do medicamento quanto à segurança e eficácia, e a dose pode ser ajustada em conformidade.

Substratos da BCRP

O ensitrelvir (500 mg dose única) aumentou a C_{max} e AUC_{0-inf} do substrato da BCRP de rosuvastatina em 1,97 e 1,65 vezes, pelo que o ensitrelvir é um inibidor da BCRP. Deve ter-se cuidado em casos de tratamento concomitante com substratos sensíveis da BCRP com índice terapêutico estreito.

Substratos de OAT3

Com base em estudos *in vitro*, existe um potencial para o ensitrelvir inibir o OAT3 em concentrações clinicamente relevantes. Não foi realizado nenhum estudo *in vivo*. Deve ter-se cuidado quando são

administrados concomitantemente substratos de OAT3 com um índice terapêutico estreito (por exemplo, metotrexato).

Contracetivos orais

Os efeitos da dose clínica de ensitrelvir na FC de contracetivos orais combinados (etinilestradiol e drospirenona) foram investigados. O ensitrelvir não afetou a farmacocinética do etinilestradiol e aumentou a AUC da drospirenona em 1,81 vezes. Isto não é considerado clinicamente relevante.

Corticosteroides

O efeito do ensitrelvir (750 mg no dia 1 e 250 mg nos dias 2 a 5) na farmacocinética da dexametasona e da prednisolona (ambos substratos do CYP3A4) foi investigado. A exposição à dexametasona aumentou com a coadministração de ensitrelvir e este efeito diminuiu ao longo do tempo após a última dose de ensitrelvir. A C_{max} e a AUC_{0-inf} da dexametasona no dia 5 aumentaram 1,47 vezes e 3,47 vezes, no dia 9 aumentaram 1,24 vezes e 2,38 vezes e as do dia 14 (décimo dia após a última dose de ensitrelvir) aumentaram 1,17 vezes e 1,58 vezes, em comparação com os valores observados após a administração de uma dose única de dexametasona isoladamente. Recomenda-se cuidado em casos de tratamento concomitante com dexametasona. A administração de ensitrelvir não teve qualquer efeito clinicamente significativo na farmacocinética da prednisolona.

Substratos de CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ou CYP2C19

Estudos *in vitro* com ensitrelvir mostraram efeitos inibitórios no CYP2C8 e efeitos indutores no CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 e CYP2C19. Não foram realizados estudos *in vivo*. O ensitrelvir pode diminuir a exposição de substratos de CYP2B6 (por exemplo, bupropiona), CYP2C9 (por exemplo, S-warfarina) e CYP2C19 (por exemplo, omeprazol). Além disso, o ensitrelvir pode aumentar ou diminuir a exposição de substratos de CYP2C8 (por exemplo, repaglinida).

Os medicamentos listados na Tabela 1 são um guia e não são considerados uma lista abrangente de todos os medicamentos possíveis que são contraindicados ou podem interagir com o ensitrelvir.

Tabela 1. Interações medicamentosas e outras formas de interação

Classe do medicamento	Medicamento dentro da classe (alteração AUC, alteração C_{max})	Comentários clínicos
Antagonista dos recetores adrenérgicos α_1	↑ Alfuzosina	A utilização concomitante com ensitrelvir não é recomendada uma vez que pode aumentar os níveis de alfuzosina no sangue.
Antagonista dos recetores adrenérgicos α	↑ Silodosina	A utilização concomitante com ensitrelvir não é recomendada, uma vez que pode aumentar os níveis sanguíneos de silodosina.
Analgésicos (narcóticos)	↑ Buprenorfina ↑ Fentanil ↑ Metadona ↑ Oxycodona	O ensitrelvir inibe o CYP3A e, como resultado, é expectável que aumente as concentrações plasmáticas destes analgésicos narcóticos. Se for necessária a utilização concomitante com ensitrelvir, considerar a redução da dose destes analgésicos narcóticos e monitorizar atentamente os efeitos terapêuticos e adversos (incluindo depressão respiratória). Consultar o RCM individual para obter mais informações.

Tabela 1. Interações medicamentosas e outras formas de interação

Classe do medicamento	Medicamento dentro da classe (alteração AUC, alteração C_{max})	Comentários clínicos
Antianginoso	↑ Ranolazina	É provável que a coadministração resulte em concentrações plasmáticas elevadas de ranolazina, pelo que é contraindicada (ver secção 4.3).
Antiarrítmicos	↑ Dronedarona ↑ Quinidina	É provável que a coadministração resulte em concentrações plasmáticas elevadas de dronedarona e quinidina, pelo que é contraindicada (ver secção 4.3).
	↑ Disopiramida	O ensitrelvir pode aumentar as concentrações plasmáticas de disopiramida, o que pode resultar num risco aumentado de acontecimentos adversos, tais como arritmias cardíacas. Recomenda-se precaução e monitorização da concentração terapêutica para a disopiramida, se disponível.
Antibióticos	↑ Eritromicina	O ensitrelvir inibe o CYP3A e, como resultado, é expectável que aumente as concentrações plasmáticas da eritromicina. Recomenda-se monitorização cuidadosa dos efeitos terapêuticos e efeitos adversos quando a eritromicina é coadministrada com ensitrelvir.
Medicamentos anticancerígenos	↑ Apalutamida	A coadministração é contraindicada devido à potencial perda de resposta virológica do ensitrelvir, já que a apalutamida é um indutor moderado a forte do CYP3A4 (ver secção 4.3). Além disso, o ensitrelvir pode aumentar as concentrações plasmáticas da apalutamida que pode resultar em potencial de acontecimentos adversos graves incluindo convulsões.
	↑ Neratinib	Ensitrelvir pode aumentar as concentrações plasmáticas de neratinib. Por conseguinte, a coadministração de neratinib com ensitrelvir não é recomendada. Consultar o RCM de neratinib para mais informações.
	Enzalutamida	A enzalutamida é um indutor forte do CYP3A4 e a coadministração é contraindicada devido à potencial perda de resposta virológica (ver secção 4.3).

Tabela 1. Interações medicamentosas e outras formas de interação

Classe do medicamento	Medicamento dentro da classe (alteração AUC, alteração C_{max})	Comentários clínicos
Medicamentos anticancerígenos	↑ Axitinib ↑ Bortezomib ↑ Bosutinib ↑ Cabazitaxel ↑ Crizotinib ↑ Dasatinib ↑ Docetaxel ↑ Erlotinib ↑ Gefitinib ↑ Imatinib ↑ Irinotecano ↑ Lapatinib ↑ Nilotinib ↑ Panobinostat ↑ Ponatinib ↑ Ruxolitinib ↑ Sunitinib ↑ Temsirolimus	O ensitrelvir pode aumentar as concentrações plasmáticas, resultando num potencial aumento da incidência de acontecimentos adversos. Consultar o RCM individual para obter mais informações.
	Mitotano	A coadministração é contraindicada devido à potencial perda de resposta virológica (ver secção 4.3).
	↑ Ibrutinib	As concentrações plasmáticas de ibrutinib podem aumentar devido à inibição do CYP3A pelo ensitrelvir, resultando num risco aumentado de toxicidade, incluindo risco de síndrome de lise tumoral. A coadministração de ibrutinib e ensitrelvir deve ser evitada. Se o benefício for considerado superior ao risco e se o ensitrelvir tiver de ser utilizado, reduzir a dose de ibrutinib para 140 mg e monitorizar atentamente o doente quanto à toxicidade.
	↑ Venetoclax	As concentrações plasmáticas podem aumentar devido à inibição do CYP3A pelo ensitrelvir, resultando num risco aumentado de síndrome de lise tumoral no início e durante a fase de aumento da dose, sendo, por isso, contraindicado (ver secção 4.3). Para doentes que tenham concluído a fase de aumento de dose e estejam a receber uma dose diária estável de venetoclax, reduza a dose de venetoclax para 100 mg ou menos (ou pelo menos 75% se já tiver sido modificada por outros motivos) quando utilizado com inibidores fortes do CYP3A.

Tabela 1. Interações medicamentosas e outras formas de interação

Classe do medicamento	Medicamento dentro da classe (alteração AUC, alteração C_{max})	Comentários clínicos
	↑ Ivosidenib	O ensitrelvir pode aumentar as concentrações plasmáticas de ivosidenib, que pode aumentar o risco de toxicidade, incluindo o risco de acontecimentos adversos graves, tais como o prolongamento do intervalo QT. O ivosidenib também é um indutor do CYP3A, o que pode levar a uma diminuição da exposição ao ensitrelvir e a uma potencial perda da resposta virológica. A coadministração deve ser evitada (consultar o RCM do ivosidenib para mais informações).
	↑ Vincristina, ↑ Vinblastina	As concentrações plasmáticas podem estar aumentadas quando há coadministração com ensitrelvir, resultando num potencial aumento da incidência de acontecimentos adversos.
Anticoagulantes	↑ Apixabano	A combinação de inibidores da gp-P e inibidores potentes do CYP3A4 aumenta os níveis sanguíneos de apixabano e aumenta o risco de hemorragia. As recomendações posológicas para a coadministração de apixabano com ensitrelvir dependem da dose de apixabano. Para doses de apixabano de 5 mg ou 10 mg duas vezes por dia, reduzir a dose de apixabano em 50%. Em doentes que já estejam a tomar apixabano 2,5 mg duas vezes por dia, evite a coadministração com ensitrelvir.
	↑ Cilostazol	As concentrações plasmáticas de cilostazol podem aumentar devido à inibição do CYP3A pelo ensitrelvir. Recomenda-se o ajuste da dose de cilostazol. Consultar o RCM de cilostazol para mais informações.
	↑ Varfarina	Recomenda-se a monitorização dos parâmetros de anticoagulação quando a varfarina é coadministrada com ensitrelvir.
	↑ Dabigatrano	É expectável que a administração concomitante de ensitrelvir aumente as concentrações de dabigatrano (devido à inibição de gp-P) resultando num risco aumentado de hemorragia. Reduzir a dose de dabigatrano ou evitar a utilização concomitante.

Tabela 1. Interações medicamentosas e outras formas de interação

Classe do medicamento	Medicamento dentro da classe (alteração AUC, alteração C_{max})	Comentários clínicos
	↑ Rivaroxabano	A inibição do CYP3A e da gp-P leva ao aumento dos níveis plasmáticos e dos efeitos farmacodinâmicos do rivaroxabano, o que pode resultar num aumento do risco de hemorragia. Por conseguinte, a utilização de ensitrelvir não é recomendada em doentes a receber rivaroxabano.
Anticonvulsivantes	Carbamazepina	A carbamazepina diminui a AUC e C _{max} de ensitrelvir até 46% e 38%, respetivamente. A carbamazepina é um indutor potente do CYP3A4, e a coadministração é contraindicada devido à potencial perda de resposta virológica (ver secção 4.3).
	Fenitoína	A fenitoína é um indutor potente do CYP3A4, e a coadministração é contraindicada devido à potencial perda de resposta virológica (ver secção 4.3).
	Fenobarbital Primidona	O fenobarbital e a primidona são indutores moderados do CYP3A4, o que pode levar a uma diminuição da exposição ao ensitrelvir e à potencial perda de resposta virológica.
Antifúngicos	↑ Itraconazol	O itraconazol é um inibidor potente do CYP3A4 e aumenta a AUC e a C _{max} do ensitrelvir em 31% e 24%, respetivamente, o que não é considerado clinicamente relevante. O ensitrelvir inibe o CYP3A e, como resultado, é expectável que aumente as concentrações plasmáticas do itraconazol. Recomenda-se monitorização cuidadosa dos efeitos terapêuticos e efeitos adversos quando o itraconazol é coadministrado com ensitrelvir.
Agentes anti-gota	↑ Colquicina	Espera-se que as concentrações de colquicina aumentem quando coadministrada com ensitrelvir devido à inibição da CYP3A4. A coadministração é contraindicada em doentes com compromisso renal e/ou hepático devido a potenciais reações graves e/ou potencialmente fatais(ver secção 4.3). Para doentes com função renal normal, consultar o RCM de colquicina.

Tabela 1. Interações medicamentosas e outras formas de interação

Classe do medicamento	Medicamento dentro da classe (alteração AUC, alteração C_{max})	Comentários clínicos
Anti-histamínico	↑ Terfenadina	Concentrações plasmáticas elevadas de terfenadina, aumentando assim o risco de arritmias graves causadas por este medicamento. Por conseguinte, a utilização concomitante com ensitrelvir é contraindicada (ver secção 4.3).
Antimicobacterianos	Rifampicina	A rifampicina é um indutor potente do CYP3A4 e a coadministração é contraindicada devido à potencial perda de resposta virológica (ver secção 4.3).
	↑ Rifabutina	É expectável um aumento da exposição à rifabutina devido à inibição do CYP3A pelo ensitrelvir.
Antipsicóticos	↑ Lurasidona, ↑ Pimozida ↑ Quetiapina	É provável que a coadministração resulte em concentrações plasmáticas aumentadas de lurasidona, de pimozida, de quetiapina e, portanto, é contraindicada (ver secção 4.3).
Antipsicóticos	↑ Aripiprazol,	Recomenda-se o ajuste da dose do aripiprazol já que é esperado que o ensitrelvir aumente as concentrações plasmáticas de aripiprazol devido à inibição do CYP3A. Consulte os RCM do aripiprazol para obter mais informações.
	↑ Haloperidol	O ensitrelvir inibe o CYP3A e, como resultado, é expectável que aumente as concentrações plasmáticas de haloperidol.
Antitrombóticos	↑ Ticagrelor	A coadministração é contraindicada (ver secção 4.3).
Agonistas beta-adrenérgicos (de ação prolongada)	↑ Salmeterol	O ensitrelvir inibe o CYP3A e, como resultado, é expectável um aumento pronunciado nas concentrações plasmáticas de salmeterol, resultando num risco aumentado de acontecimentos adversos cardiovasculares associados ao salmeterol, incluindo prolongamento do intervalo QT, palpitações e taquicardia sinusal. Por conseguinte, evite a utilização concomitante com ensitrelvir.

Tabela 1. Interações medicamentosas e outras formas de interação

Classe do medicamento	Medicamento dentro da classe (alteração AUC, alteração C_{max})	Comentários clínicos
Bloqueadores dos canais de cálcio	↑ Amlodipina, ↑ Felodipina, ↑ Nifedipina, ↑ Verapamilo	O ensitrelvir inibe o CYP3A e, como resultado, é expectável que aumente as concentrações plasmáticas dos antagonistas dos canais de cálcio. Se coadministrados, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto aos efeitos terapêuticos e adversos durante a coadministração. Consulte os RCM individuais dos antagonistas dos canais de cálcio para obter mais informações.
Glicosídeos cardíacos	↑ Digoxina (31%, 117%)	Esta interação deve-se à modificação do efluxo da digoxina mediado pela gp-P, por parte do ensitrelvir. Monitorizar os níveis de digoxina se possível e a segurança e eficácia da digoxina.
Medicamentos cardiovasculares	↑ Eplerenona, ↑ Ivabradina	A coadministração é contraindicada (ver secção 4.3).
	↑ Guanfacina	O ensitrelvir inibe o CYP3A e, como resultado, é expectável que aumente as concentrações plasmáticas da guanfacina. Recomenda-se ajuste da dose, consultar o RCM da guanfacina.
	↑ Mavacamten	A coadministração em doentes com fenótipo de metabolizador fraco do CYP2C19 ou fenótipo CYP2C19 indeterminado é contraindicada (ver secção 4.3).
	↑ Riociguat	As concentrações plasmáticas podem aumentar devido à inibição do CYP3A e da gp-P pelo ensitrelvir. A coadministração de riociguat com ensitrelvir não é recomendada.
Corticosteroides	↑ Budesonida, ↑ Ciclesonida, ↑ Dexametasona (247%, 47%) ↑ Metilprednisolona	O ensitrelvir inibe o CYP3A e aumenta as concentrações plasmáticas da dexametasona. É também esperado o aumento das concentrações plasmáticas de budesonida, ciclesonida e metilprednisolona. Recomenda-se cuidado em casos de utilização concomitante, consultar os RCM individuais.
Potenciadores do regulador da condutância transmembranar da fibrose quística	Lumacaftor/ivacaftor	Lumacaftor/ivacaftor é um indutor potente do CYP3A4 e a coadministração é contraindicada (ver secção 4.3).
Medicamento antirreumático modificador da doença	↑ Metotrexato	O ensitrelvir pode inibir o OAT3 e, como resultado, é expectável que aumente as concentrações plasmáticas do metotrexato. Deve ter-se cuidado em casos de tratamento concomitante.

Tabela 1. Interações medicamentosas e outras formas de interação

Classe do medicamento	Medicamento dentro da classe (alteração AUC, alteração C_{max})	Comentários clínicos
Agonistas da dopamina	↑ Bromocriptina	O ensitrelvir inibe o CYP3A e, como resultado, é expectável que aumente as concentrações plasmáticas da bromocriptina.
Derivados de ergot	↑ Di-hidroergotamina, ↑ Ergotamina, ↑ Metilergometrina	A coadministração é contraindicada devido ao potencial de toxicidade aguda do ergot, caracterizada por vasoespasmo e isquemia das extremidades e outros tecidos, incluindo o sistema nervoso central (ver secção 4.3).
Medicamentos do trato gastrointestinal	↑ Aprepitant, ↑ Loperamida	O ensitrelvir inibe o CYP3A e, como resultado, é expectável que aumente as concentrações plasmáticas do aprepitant e loperamida.
Agente de motilidade GI	↑ Cisaprida	Ensitrelvir pode aumentar as concentrações plasmáticas de cisaprida, aumentando assim o risco de arritmias graves causadas por este medicamento e, portanto, a utilização concomitante com ensitrelvir é contraindicada (ver secção 4.3).
Medicamentos à base de plantas (para a depressão)	Hipericão	Preparações à base de plantas contendo hipericão (<i>Hypericum perforatum</i>) devido ao risco de diminuição das concentrações plasmáticas e redução dos efeitos clínicos do ensitrelvir e, por conseguinte, a utilização concomitante com ensitrelvir é contraindicada (ver secção 4.3).
Antagonista do CCR5 do VIH	↑ Maraviroc	É esperado que o ensitrelvir aumente os níveis plasmáticos de maraviroc como resultado da inibição do CYP3A. Para mais informação, consultar o RCM do maraviroc.
Inibidores não-nucleosídicos da transcriptase reversa do VIH	Efavirenz, Etravirina	O efavirenz e a etravirina são indutores moderados do CYP3A4, o que pode levar a uma diminuição da exposição ao ensitrelvir e à potencial perda de resposta virológica.
Inibidores da redutase da HMG-CoA (Estatinas)	↑ Lovastatina ↑ Sinvastatina	A coadministração é contraindicada (ver secção 4.3).
	↑ Atorvastatina	O ensitrelvir inibe o CYP3A e, como resultado, é expectável que aumente as concentrações plasmáticas da atorvastatina. (consultar o RCM da atorvastatina).
	↑ Rosuvastatina (65%, 97%)	O ensitrelvir inibe a BCRP e, como resultado aumenta as concentrações plasmáticas da rosuvastatina. (consultar o RCM da rosuvastatina).

Tabela 1. Interações medicamentosas e outras formas de interação

Classe do medicamento	Medicamento dentro da classe (alteração AUC, alteração C_{max})	Comentários clínicos
Terapêuticas para o hiperparatiroidismo	↑ Cinacalcet	O ensitrelvir inibe o CYP3A e, como resultado, é expectável que aumente as concentrações plasmáticas do cinacalcet. Podem ser necessários ajustes de dose.
Imunossupressores	↑ Voclosporina	A coadministração é contraindicada devido ao potencial para nefrotoxicidade aguda e/ou crónica (ver secção 4.3).
	Inibidores da calcineurina: ↑ Ciclosporina, ↑ Tacrolimus	O ensitrelvir inibe o CYP3A e, como resultado, é expectável que aumente as concentrações plasmáticas da ciclosporina e do tacrolimus. Esta coadministração só deve ser considerada com monitorização rigorosa e regular das concentrações sanguíneas do imunossupressor, para reduzir a dose do imunossupressor de acordo com as diretrizes mais recentes e evitar a sobreexposição e o consequente aumento de reações adversas graves do imunossupressor. É importante que a monitorização rigorosa e regular seja realizada não só durante a coadministração com ensitrelvir, mas também após o tratamento com ensitrelvir.
	↑ Everolimus, ↑ Sirolimus	O ensitrelvir inibe o CYP3A e, como resultado, é expectável que aumente as concentrações plasmáticas do everolimus e do sirolimus. Esta coadministração só deve ser considerada com monitorização rigorosa e regular das concentrações sanguíneas do imunossupressor, para reduzir a dose do imunossupressor de acordo com as diretrizes mais recentes e evitar a sobreexposição e o consequente aumento de reações adversas graves do imunossupressor. É importante que a monitorização rigorosa e regular seja realizada não só durante a coadministração com ensitrelvir, mas também após o tratamento com ensitrelvir.
Inibidores da Janus cinase (JAK)	↑ Tofacitinib	O ensitrelvir inibe o CYP3A e, como resultado, é expectável que aumente as concentrações plasmáticas de tofacitinib. Recomenda-se o ajuste da dose de tofacitinib. Consultar o RCM de tofacitinib para mais informações.

Tabela 1. Interações medicamentosas e outras formas de interação

Classe do medicamento	Medicamento dentro da classe (alteração AUC, alteração C_{max})	Comentários clínicos
Inibidores da proteína de transferência de triglicéridos microssômicos (MTTP)	↑ Lomitapida	O ensitrelvir inibe o CYP3A e, como resultado, é expectável que aumente as concentrações plasmáticas da lomitapida. A coadministração é contraindicada devido ao potencial de hepatotoxicidade (ver secção 4.3).
Medicamentos para a enxaqueca	↑ Eletriptano	O ensitrelvir inibe o CYP3A e, como resultado, é expectável que aumente as concentrações plasmáticas do eletriptano. Ensitrelvir não deve ser utilizado com eletriptano.
Antagonistas dos recetores mineralocorticoides	↑ Finerenona	A coadministração é contraindicada devido a potenciais reações adversas graves, incluindo hipercaliemia, hipotensão e hiponatremia (ver secção 4.3).
Agentes neuropsiquiátricos	↑ Cariprazina	A coadministração é contraindicada devido ao aumento da exposição plasmática da cariprazina e dos seus metabolitos ativos (ver secção 4.3).
Antagonistas opioides	↑ Naloxegol	A coadministração é contraindicada devido ao potencial para sintomas de abstinência de opioides (ver secção 4.3).
Inibidores da PDE5 para hipertensão arterial pulmonar	↑ Tadalafil	O ensitrelvir inibe o CYP3A e, como resultado, é expectável que aumente as concentrações plasmáticas de tadalafil. A coadministração é contraindicada (ver secção 4.3).
Inibidores da PDE5 para disfunção erétil	↑ Avanafil ↑ Sildenafil ↑ Tadalafil ↑ Vardenafil	O ensitrelvir inibe o CYP3A e, como resultado, é expectável que aumente as concentrações plasmáticas de avanafil, sildenafil, tadalafil e vardenafil. A coadministração com avanafil e vardenafil é contraindicada (ver secção 4.3).
Sedativos	↑ Triazolam	A coadministração é contraindicada (ver secção 4.3).
Sedativos/hipnóticos	↑ Daridorexant	A coadministração é contraindicada (ver secção 4.3).
	↑ Zopiclona	O ensitrelvir inibe o CYP3A e, como resultado, é expectável que aumente as concentrações plasmáticas da zopiclona. Podem ser necessários ajustes de dose.

Tabela 1. Interações medicamentosas e outras formas de interação

Classe do medicamento	Medicamento dentro da classe (alteração AUC, alteração C_{max})	Comentários clínicos
	↑ Midazolam oral (577%, 180%)	O ensitrelvir inibe o CYP3A e, como resultado aumenta as concentrações plasmáticas do midazolam. <u>A coadministração com midazolam por via oral está contraindicada (ver secção 4.3).</u> Deve ter-se cuidado em casos de coadministração com midazolam por via parentérica.
Antagonistas seletivos dos recetores V2 da vasopressina	↑ Tolvaptano	O ensitrelvir inibe o CYP3A e, como resultado, é expectável que aumente as concentrações plasmáticas de tolvaptano. Recomenda-se a redução da dose de tolvaptano para os doentes. Consultar o RCM de tolvaptano para mais informações.
Medicamentos urológicos	↑ Oxibutinina	O ensitrelvir inibe o CYP3A e, como resultado, é expectável que aumente as concentrações plasmáticas de oxibutinina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/contraceção em homens e mulheres

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com ensitrelvir e durante 2 semanas após a última dose de ensitrelvir (ver secções 5.2 e 5.3). A gravidez tem de ser excluída antes do início do tratamento.

Gravidez

Existe uma quantidade limitada de dados sobre a utilização de ensitrelvir em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Ensitrelvir é contraindicado durante a gravidez (ver secção 4.3).

Amamentação

Desconhece-se se o ensitrelvir é excretado no leite humano. Um estudo não clínico em ratos mostrou que o ensitrelvir é excretado no leite (ver secção 5.3). Não pode ser excluído qualquer risco para o lactente. Por conseguinte, a amamentação não é recomendada durante o tratamento e durante 2 semanas após a última dose de ensitrelvir (ver secção 5.2).

Fertilidade

O efeito de ensitrelvir na fertilidade em humanos não foi estudado. Com base em dados de estudos em animais, não existem evidências de que o ensitrelvir tenha um efeito na fertilidade masculina ou feminina (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Zokovea sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes são hipertrigliceridemia (5,4%), cefaleia (2,7%), diarreia (1,9%) e náusea (1,1%).%

As reações adversas mais graves são anafilaxia e choque anafilático (frequência desconhecida).

Lista tabelada de reações adversas

O perfil de segurança do medicamento baseia-se nas reações adversas notificadas em ensaios clínicos e notificações espontâneas.

As reações adversas na Tabela 2 abaixo estão listadas por classes de sistemas de órgãos e frequência. As frequências são definidas da seguinte forma: Muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$); desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 2. Reações adversas

	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Frequência desconhecida*
Doenças do sistema imunitário					Anafilaxia, Choque anafilático
Doenças do metabolismo e da nutrição		Hipertrigliceridemia	Dislipidemia		
Afeções hepatobiliares			Hiperbilirrubinemia		
Doenças do sistema nervoso		Cefaleia			
Doenças gastrointestinais		Diarreia, Náuseas	Vômitos, Desconforto abdominal, Dispepsia		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			Erupção na pele, Eczema, Urticária, Comichão	Erupção medicamentosa	

* Dados pós-comercialização

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. **Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).**

4.9 Sobredosagem

Não existe um antídoto específico para Zokovea. Em caso de sobredosagem, devem ser iniciadas medidas de suporte gerais com base nos sinais e sintomas do doente.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antivirais para uso sistêmico, inibidores da protease, código ATC: J05AE16.

Mecanismo de ação

O ensitrelvir inibe seletivamente a protease semelhante a 3C (3C-like, 3CL) do SARS-CoV-2, uma enzima essencial para o processamento da poliproteína codificada pelo gene do SARS-CoV-2, inibindo assim a replicação do SARS-CoV-2. A concentração inibitória de 50% (IC₅₀) do ensitrelvir para a atividade da protease 3CL do SARS-CoV-2 foi de 0,0132 µmol/L.

Atividade antiviral

A atividade antiviral do ensitrelvir contra isolados clínicos de SARS-CoV-2 incluindo estirpes virais com mutações na proteína *spike* como Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2), Theta (P.3), Lambda (C.37), Mu (B.1.621) e a estirpe Omicron (B.1.1.529), foi determinada utilizando células VeroE6/TMPRSS2. A concentração eficaz de 50% (EC₅₀) do ensitrelvir para SARS-CoV-2 variou entre 0,20 e 0,99 µmol/L.

As substituições de aminoácidos de D48G, M49L, P52S, S144A e M49L/S144A da região SARS-CoV-2 nsp5 foram identificadas após a passagem do vírus na presença do ensitrelvir *in vitro*. Os valores de *fold change* do ensitrelvir contra o SARS-CoV-2 recombinante portador de D48G, M49L, P52S, S144A e M49L/S144A foram de 4,3; 17; 3,7; 9,2 e 100, respectivamente.

No estudo 2206T1331, um total de 51 participantes tinham os dados da sequência nsp5 disponíveis após a administração da dose, de um total de 243 participantes com PCR positivo após a administração da dose (laboratório central) no grupo de ensitrelvir da população de intenção de tratar modificada (mITT), 1030 participantes. Dos 51 participantes, os TEAASs de ensitrelvir na nsp5 foram detetados em 19 participantes: M49L em 10 participantes, T25A em 4 participantes, M49I em 3 participantes e P52S em 3 participantes (incluindo 1 participante com M49L e T25A).

Os valores de variação relativa do ensitrelvir face ao SARS-CoV-2 recombinante portador das mutações T25A, M49I, M49L e P52S foram de 14,4, 5,3, 17 e 3,7, respectivamente.

Definição de ensitrelvir TEAAS: Substituição de aminoácidos confirmada ≥ 3 participantes que apresentem substituições de aminoácidos emergentes do tratamento com uma frequência de mutação $\geq 15\%$ e $\geq 2,5$ vezes (relativamente ao placebo) na proporção de participantes com substituição de aminoácidos emergentes do tratamento com frequência de mutação $\geq 15\%$ em qualquer um dos grupos de ensitrelvir na população ITT.

Efeitos farmacodinâmicos

Não foi observado prolongamento do intervalo QTc na faixa de concentração plasmática de ensitrelvir utilizando a análise de concentração-QTc com base nos dados após doses únicas de ensitrelvir de 20 a 2000 mg.

Eficácia clínica

Estudo 2206T1331

Este foi um estudo de fase 3 multicêntrico, em dupla ocultação, aleatorizado, controlado por placebo para avaliar a eficácia e a segurança de ensitrelvir na prevenção de infecção sintomática por SARS-CoV-2 em contactos domésticos de um indivíduo com COVID-19 sintomática dentro de 72 horas. O estudo foi realizado nos seguintes países: Argentina, Japão, África do Sul, Estados Unidos e Vietname.

Os participantes elegíveis (idade superior a 12 anos) foram atribuídos aleatoriamente ao grupo de ensitrelvir ou ao grupo de placebo (1:1).

- Grupo de ensitrelvir:
Como dose de carga, foram administrados 375 mg no Dia 1. Depois, como dose de manutenção, foram administrados 125 mg nos Dias 2 a 5.
- Grupo de placebo:
O placebo correspondente foi administrado uma vez por dia durante 5 dias.

Um total de 2387 participantes foram aleatorizados e 2041 participantes foram incluídos no conjunto mITT. O conjunto de mITT foi definido como todos os participantes aleatorizados e que receberam, pelo menos, uma dose, que tiveram um resultado de RT-PCR SARS-CoV-2 negativo no rastreio confirmado (laboratório central).

A percentagem de homens foi de 43,3% para o ensitrelvir e 38,0% para o placebo, e a percentagem de mulheres foi de 56,7% para o ensitrelvir e 62,0% para o placebo. A percentagem de pessoas com idades entre os 12 e os < 18 anos foi de 6,2% para o ensitrelvir e 5,3% para o placebo; a percentagem de pessoas com idades entre os 18 e os 64 anos foi de 84,2% para o ensitrelvir e 85,8% para o placebo; e a percentagem de pessoas com idade superior a 65 anos foi de 9,6% para o ensitrelvir e 8,9% para o placebo.

A COVID-19 sintomática foi definida como um teste de RT-PCR positivo confirmado pelo laboratório central e a ocorrência (ou agravamento [aumento da pontuação de sintomas em relação à situação basal] no caso de sintomas semelhantes a COVID-19 pré-existent) de ≥ 1 dos 14 sintomas específicos da COVID-19 durante pelo menos 48 horas.

O parâmetro de avaliação primário, a proporção de participantes com COVID-19 sintomática até ao Dia 10 (IC de 95%) na população mITT foi de 2,9% (30/1030; IC de 95%: 1,97%, 4,13%) no grupo do ensitrelvir e de 9,0% (91/1011; IC de 95%: 7,31%, 10,94%) no grupo do placebo. A razão de risco de COVID-19 sintomática nos participantes aleatorizados para ensitrelvir em comparação com os participantes aleatorizados para placebo foi de 0,33 (0,22; 0,49) ($p < 0,0001$).

Numa análise descritiva de subgrupos, não ajustada, por região geográfica, a COVID-19 sintomática até ao 10.º dia ocorreu em 11 dos 266 participantes (4,1%; IC de 95%: 2,08%, 7,28%) no grupo do ensitrelvir e em 62 dos 270 participantes (23,0%; IC de 95%: 18,08%, 28,45%) no grupo do placebo no Japão, o que corresponde a uma razão de risco de 0,18 (IC de 95%: 0,10; 0,33). Na América do Norte, a COVID-19 sintomática até ao 10.º dia ocorreu em 15 de 692 participantes (2,2%; IC de 95%: 1,22%, 3,55%) no grupo do ensitrelvir e em 25 de 683 participantes (3,7%; IC de 95%: 2,38%, 5,36%) no grupo do placebo, o que corresponde a uma razão de risco de 0,60 (IC de 95%: 0,32; 1,12). No subgrupo "Resto do Mundo" (Argentina, África do Sul e Vietname), a COVID-19 sintomática até ao 10.º dia ocorreu em 4 de 72 participantes (5,6%; IC de 95%: 1,53%; 13,62%) no grupo do ensitrelvir e em 4 de 58 participantes (6,9%; IC de 95%: 1,91%, 16,73%) no grupo do placebo, o que corresponde a uma razão de risco de 0,84 (IC de 95%: 0,27; 2,61).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos deferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Zokovea em um ou mais subgrupos da população pediátrica para o profilaxia pós-exposição da COVID-19 (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após a administração oral de ensitrelvir uma vez ao dia com uma dose de carga de 375 mg no Dia 1 e uma dose de manutenção de 125 mg nos Dias 2 a 5, a média geométrica (CV%) da C_{max} e $AUC_{0-\tau}$ do ensitrelvir no dia 1 foi de 19,7 (21,1%) $\mu\text{g/ml}$ e 325,0 (15,7%) $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$, respetivamente, e as do dia 5

foram de 24,8 (13,4%) µg/ml e 475,5 (15,0%) µg·hr/ml, respetivamente. O tempo mediano para C_{max} (T_{max}) é de 2,75 a 3,25 horas. A biodisponibilidade absoluta do ensitrelvir não foi estabelecida.

Efeito dos alimentos na absorção oral

Em adultos saudáveis que receberam uma administração oral única de 375 mg de ensitrelvir em estado alimentado (após um pequeno-almoço altamente calórico e com elevado teor de gordura), a AUC aumentou aproximadamente 25% e o T_{max} mediano foi adiado de 2,50 horas (em jejum) para 6,00 horas (em estado alimentado), mas não influenciou a C_{max} do ensitrelvir. Não houve diferença clinicamente significativa na exposição ao ensitrelvir entre os estados de jejum e após ingestão de alimentos, embora o T_{max} seja retardado no estado após ingestão de alimentos em comparação com o estado em jejum.

Distribuição

A taxa de ligação às proteínas séricas humanas é de 97,7% a 98,7%.

A média geométrica do volume de distribuição aparente na fase de eliminação terminal foi de 13,5 a 20,6 l após a administração oral única de ensitrelvir (suspensão) 20 a 2000 mg em jejum a participantes adultos do sexo masculino saudáveis japoneses.

Biotransformação

Um estudo *in vitro* revelou que múltiplas enzimas CYP, incluindo CYP3A, contribuíram para a formação do ensitrelvir triazol N-desmetil.

Quando o ensitrelvir foi administrado por via oral numa dose única em jejum a adultos saudáveis, foi detetado principalmente ensitrelvir inalterado no plasma e um metabolito clorado do ensitrelvir foi detetado como metabolito no plasma. Foram observados metabolitos menores na urina (ensitrelvir triazol N-desmetil, ensitrelvir indazol N-desmetil e um metabolito desconhecido¹) e nas fezes (forma N-deindazolada de ensitrelvir, ensitrelvir triazol N-desmetil, ensitrelvir indazol N-desmetil, ensitrelvir 3-indazolinona, ensitrelvir indazol 4-Cl e outro metabolito desconhecido²).

Eliminação

A maioria da eliminação de ensitrelvir é feita por via biliar com alguma contribuição da eliminação renal. Após a administração de [¹⁴C]-ensitrelvir (suspensão), por via oral, numa dose de 375 mg a participantes saudáveis, aproximadamente 65% e 26% do ensitrelvir foi recuperado nas fezes e na urina. O ensitrelvir inalterado foi detetado principalmente no plasma, representando aproximadamente 90% da radioatividade total no plasma.

Após a administração oral de ensitrelvir uma vez ao dia, com uma dose de carga de 375 mg no Dia 1 e uma dose de manutenção de 125 mg nos Dias 2 a 5, a semivida de eliminação terminal média geométrica no Dia 5 foi de 58 horas.

Linearidade/não linearidade

O ensitrelvir apresentou farmacocinética quase linear em jejum na faixa de doses de 20 mg a 2000 mg (suspensão) em voluntários adultos saudáveis.

Populações especiais

Numa análise farmacocinética populacional, não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética do ensitrelvir com base na idade (12 a 91 anos), sexo ou raça/etnia.

Idosos

A exposição em participantes idosos com ≥ 65 anos de idade foi comparável à dos participantes adultos saudáveis.

Peso corporal

Verificou-se uma tendência para uma maior exposição em indivíduos com menor peso corporal, mas tal não foi considerado clinicamente relevante.

População pediátrica

Não foram realizados estudos farmacocinéticos com ensitrelvir em lactentes e crianças com menos de 12 anos de idade (ver secção 4.2).

Os adolescentes que receberam ensitrelvir tinham pesos que variavam entre 32 kg e 112 kg. Análises farmacocinéticas confirmaram que a exposição ao ensitrelvir em adolescentes foi comparável à dos adultos.

Compromisso renal

Foram realizados estudos farmacocinéticos com ensitrelvir em doentes com compromisso renal. Em comparação com os controlos saudáveis sem compromisso renal, a C_{max} e a AUC_{inf} do ensitrelvir aumentaram 1,32 e 1,44 vezes em doentes com compromisso renal ligeiro, 1,33 e 1,49 vezes em doentes com compromisso renal moderado e 1,11 e 1,60 vezes em doentes com compromisso renal grave, respetivamente.

O compromisso renal não tem um efeito clínico significativo na farmacocinética do ensitrelvir (ver secção 4.2).

Compromisso hepático

Foram realizados estudos farmacocinéticos com ensitrelvir em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado.

Em comparação com os controlos saudáveis sem compromisso hepático, a C_{max} e AUC_{inf} do ensitrelvir foram de 0,89 e 1,03 vezes em doentes com compromisso hepático ligeiro, de 0,74 e 0,87 vezes em doentes com compromisso hepático moderado, respetivamente. Por conseguinte, o compromisso hepático ligeiro e moderado não tem um efeito clinicamente significativo na farmacocinética de ensitrelvir (ver secção 4.2).

Não foram realizados estudos farmacocinéticos com ensitrelvir em doentes com compromisso hepático grave (ver secções 4.2 e 4.4).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e genotoxicidade.

Com base nos resultados de estudos não clínicos de toxicidade geral, os efeitos adversos do ensitrelvir incluem diminuição do consumo de alimentos, diminuição dos parâmetros eritrocitários, alterações inflamatórias em múltiplos órgãos, diminuição da contagem de plaquetas e vômitos. Os resultados são observados com uma exposição 2 a 3 vezes superior à dose de exposição clínica. No estudo de toxicidade oral de 2 e 4 semanas em macacos, observou-se infiltração por células inflamatórias, principalmente células mononucleares, na veia porta hepática, vesícula biliar, pulmão/brônquios, numa dose equivalente a 8,0 vezes ou mais do que a dose de exposição clínica.

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com ensitrelvir.

O ensitrelvir não afetou a fertilidade masculina e feminina nem o desenvolvimento embrionário precoce em ratos em doses até 8,2 a 10 vezes superiores à dose de exposição clínica.

Num estudo de desenvolvimento embriofetal em ratos, o ensitrelvir não induziu malformações ou letalidade embriofetal até uma dose equivalente a 6,6 vezes à dose de exposição clínica. No entanto, observou-se baixo consumo de alimentos e baixo peso corporal nas mães, além de um ligeiro atraso no

crescimento fetal e elevada frequência de costelas supranumerárias curtas, com uma dose de 1000 mg/kg/dia, equivalente a 6,6 vezes a dose de exposição clínica.

Num estudo de desenvolvimento embriofetal em coelhos, o ensitrelovir induziu letalidade ou malformação embriofetal com toxicidade materna grave por administração contínua em doses equivalentes a 5,0 e 7,4 vezes a dose de exposição clínica, respetivamente, durante a organogénese dos coelhos. As alterações observadas em doses equivalentes a 5,0 e 7,4 vezes a dose de exposição clínica, respetivamente, foram malformações do esqueleto axial, alterações associadas a malformações vertebrais, tais como variações esqueléticas do corpo vertebral torácico e cauda curta, e elevada frequência de costelas supranumerárias completas e/ou vértebras lombares supranumerárias como variação esquelética. Além disso, foi observado aborto associado a toxicidade materna em 1 fêmea em doses equivalentes a 5,0 vezes a dose de exposição clínica.

Num estudo sobre o desenvolvimento pré e pós-natal e a função materna em ratos, observou-se uma diminuição da taxa de sobrevivência no dia 4 pós-natal e um atraso no crescimento das crias, numa dose equivalente a 6,6 vezes a dose de exposição clínica.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Manitol (E421)
Croscarmellose sódica (E468)
Hidroxipropilcelulose (E463)
Sílica coloidal anidra (E551)
Celulose microcristalina (E460)
Estearato de magnésio (E470b)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de PVC/PCTFE com folha de alumínio.

Embalagem contendo uma fita blister com um total de 7 comprimidos.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Shionogi B.V.
Herengracht 464,
1017 CA,
Amsterdam,
Países Baixos

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/26/2062/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Shionogi B.V.
Herengracht 464
Amsterdam
1017 CA
Países Baixos

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Zokovea 125 mg comprimidos
ensitrelvir

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém ensitrelvir ácido fumárico equivalente a 125 mg de ensitrelvir.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido

7 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

Não mastigar, partir ou esmagar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. PRAZO DE VALIDADE

VAL

8. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**9. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

10. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Shionogi B.V.
Herengracht 464,
1017 CA,
Amsterdam,
Países Baixos

11. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/26/2062/001

12. NÚMERO DO LOTE

Lote

13. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Zokovea 125 mg comprimidos

14. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

15. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zokovea 125 mg comprimidos
ensitrelvir

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Shionogi e logótipo da empresa

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Zokovea 125 mg comprimidos ensitrelvir

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Zokovea e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Zokovea
3. Como tomar Zokovea
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Zokovea
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Zokovea e para que é utilizado

O Zokovea contém a substância ativa ensitrelvir. Este é um medicamento que ajuda a combater infeções virais em todo o corpo. Este é um medicamento antiviral utilizado em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos para prevenir a COVID-19 após a exposição ao SARS-CoV-2, o vírus que provoca a doença.

A COVID-19 é causada por um vírus chamado coronavírus. O Zokovea impede a multiplicação do vírus nas células, o que, por sua vez, impede a multiplicação do vírus no organismo. Isto pode ajudar o seu corpo a ultrapassar a infeção pelo vírus e pode impedir que desenvolva uma doença grave.

2. O que precisa de saber antes de tomar Zokovea

Não tome Zokovea se:

- se tem alergia ao ensitrelvir ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se estiver grávida.
- se estiver a utilizar algum dos seguintes medicamentos, uma vez que tomá-los com Zokovea pode causar efeitos indesejáveis graves ou potencialmente fatais ou afetar o **modo de ação** do Zokovea:
 - Quinidina, dronedarona, ranolazina (para ritmo cardíaco irregular)
 - Colquicina (para a gota)
 - Pimozida (para tiques graves)
 - Lurasidona, cariprazina (para esquizofrenia)
 - Quetiapina (para perturbação bipolar)
 - Ticagrelor (para prevenir coágulos sanguíneos)
 - Eplerenona, ivabradina, mavacamten (para problemas cardíacos)

- Di-hidroergotamina, ergotamina, metilergometrina (para dores de cabeça)
- Voclosporina (para suprimir o sistema imunitário)
- Sinvastatina, lomitapida e lovastatina (para colesterol elevado)
- Finerenona (para doença renal crónica)
- Tadalafil (para hipertensão arterial pulmonar)
- Triazolam, midazolam oral e daridorexant (para problemas de sono)
- Venetoclax, apalutamida, enzalutamida e mitotano (para o cancro)
- Carbamazepina e fenitoína (para epilepsia)
- Rifampicina (para algumas infeções graves, incluindo tuberculose)
- Lumacaftor e ivacaftor (para fibrose quística)
- Hipericão (*Hypericum perforatum*; um medicamento à base de plantas para a depressão e ansiedade)
- Naloxegol e cisaprida (para a prisão de ventre)
- Avanafil e vardenafil (para a disfunção erétil masculina)

Advertências e precauções

Reações alérgicas

Podem ocorrer reações alérgicas, incluindo reações alérgicas graves (conhecidas como “anafilaxia”), em pessoas que tomam Zokovea – mesmo após apenas 1 dose.

Doença hepática

Informe o seu médico se tem ou teve uma doença hepática.

Crianças e adolescentes

Não administrar Zokovea a crianças com menos de 12 anos porque este medicamento não foi estudado neste grupo etário.

Outros medicamentos e Zokovea

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo os utilizados para:

Doenças do sangue e cardíacas (cardiovasculares):

- batimentos cardíacos irregulares, como disopiramida
- hipertensão arterial, como amlodipina, nifedipina, felodipina, verapamil
- problemas cardíacos, como guanfacina, riociguat, digoxina
- colesterol elevado no sangue, como atorvastatina, rosuvastatina

Doenças infecciosas:

- infeções, como eritromicina, rifabutina (antibióticos)
- infeções fúngicas, como o itraconazol (antifúngicos)
- infeção por VIH, como maraviroc, efavirenz, etravirina

Condições de saúde mental:

- distúrbios mentais ou de humor, como haloperidol, aripiprazol
- psicose, como a bromocriptina (agonistas do recetor da dopamina)
- stress, como zopiclona, midazolam parenteral (sedativos e hipnóticos)

Doenças inflamatórias:

- inflamação, como budesonida, ciclesonida, dexametasona, metilprednisolona (esteroides e corticosteroides)
- artrite reumatoide, artrite psoriática, espondilite anquilosante ou colite ulcerosa, como o tofacitinib, metotrexato

Outras doenças:

- dor grave, como fentanil, oxicodona, metadona, buprenorfina

- problemas pulmonares, como o salmeterol
- doença renal, como o cinacalcet, tolvaptano
- problemas digestivos, como aprepitant, loperamida
- bexiga hiperativa, como a tolterodina, oxibutinina
- Disfunção erétil (também conhecida como impotência) como sildenafil, tadalafil
- cancro, como docetaxel, temsirolimus, gefitinib, dasatinib, erlotinib, lapatinib, bortezomib, imatinib, sunitinib, bosutinib, cabazitaxel, crizotinib, panobinostat, ponatinib, ruxolitinib, axitinib, nilotinib, irinotecano, vincristina, vinblastina, ibrutinib, neratinib
- doença autoimune ou transplante de órgão, como ciclosporina, tacrolimus, everolimus, sirolimus
- epilepsia (convulsões) como fenobarbital, primidona
- dores de cabeça, como eletriptano
- anticoagulantes, tais como varfarina, apixabano, cilostazol, dabigatran, rivaroxabano
- hiperplasia benigna da próstata, tais como a alfuzosina e a silodosina

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

Muitos medicamentos interagem com o ensitrelvir. **Mantenha uma lista dos seus medicamentos** para mostrar ao seu médico e farmacêutico.

Não comece a tomar um novo medicamento sem informar o seu médico ou farmacêutico, este pode dizer-lhe se é seguro tomar Zokovea com outros medicamentos.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Não tome Zokovea se estiver grávida.

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes (contraceção) durante o tratamento com ensitrelvir e durante duas semanas após a última dose de ensitrelvir. A gravidez deve ser excluída antes do início do tratamento.

Não deve amamentar o seu bebé enquanto estiver a tomar Zokovea, e durante 2 semanas após parar de tomar Zokovea como precaução. Isto porque não existe informação sobre a utilização de Zokovea na amamentação, e não se sabe se o medicamento passa para o leite materno.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não se espera que Zokovea influencie a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Zokovea contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Zokovea

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Quanto tomar

O tratamento tem a duração de 5 dias. A dose recomendada é:

- dia 1: tomar 3 comprimidos ao mesmo tempo (dose total de 375 mg)
- dias 2, 3, 4 e 5: tomar 1 comprimido por dia (125 mg)

Como tomar

Zokovea deve ser tomado assim que possível e no prazo de 72 horas após o contacto próximo com um indivíduo que tenha COVID-19.

Zokovea pode ser tomado com ou sem alimentos:

- Engula os comprimidos inteiros com água
- Não mastigue, parta ou esmague os comprimidos.

Se tomar mais Zokovea do que deveria

Se tomar demasiado Zokovea, contacte imediatamente o seu médico ou farmacêutico ou dirija-se às urgências hospitalares mais próximas.

Caso se tenha esquecido de tomar Zokovea

Se se esquecer de uma dose, tome-a assim que se lembrar. No entanto, se estiver quase na hora da sua próxima dose, não tome a dose esquecida e tome a sua próxima dose normal à hora prevista. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Zokovea

Mesmo que se sinta melhor, não pare de tomar este medicamento sem falar com o seu médico. No entanto, deve interromper a toma deste medicamento se apresentar sinais de uma reação alérgica grave, conforme indicado na secção 4 do folheto informativo.

Caso tenha quaisquer perguntas sobre este medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis graves:

Pare de tomar Zokovea e contacte um médico ou dirija-se ao serviço de urgências mais próximo **imediatamente** se tiver algum dos seguintes sintomas:

Sinais de uma reação alérgica grave (frequência desconhecida)

- dificuldade em engolir ou respirar
- inchaço da língua, boca e rosto
- aperto na garganta
- voz rouca
- comichão
- erupção na pele.

Outros efeitos indesejáveis:

Fale com o seu médico se notar algum dos seguintes efeitos indesejáveis:

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- dor de cabeça
- diarreia
- sensação de enjoo (náuseas)
- aumento dos níveis de determinadas gorduras (lípidos) chamadas triglicéridos no sangue

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- aumento dos níveis de uma substância produzida pelo fígado (bilirrubina) no sangue
- vômitos
- desconforto (abdominal) no estômago
- indigestão (dispepsia)
- erupção na pele
- eczema
- erupção na pele com comichão (urticária)
- comichão na pele (comichão)

Raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas)

- alergia cutânea como erupção na pele, vermelhidão e pequenas saliências (erupção medicamentosa)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Zokovea

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior ou no blister após “VAL”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Zokovea

A substância ativa é o ensitrelvir. Cada comprimido contém ensitrelvir ácido fumárico, equivalente a 125 mg de ensitrelvir.

Os outros excipientes são manitol (E421), croscarmelose sódica (E468), hidroxipropilcelulose (E463), sílica coloidal anidra (E551), celulose microcristalina (E460) e estearato de magnésio (E470b).

Qual o aspeto de Zokovea e conteúdo da embalagem

Comprimidos redondos, de aproximadamente 9 mm, brancos a branco-amarelado claro, gravados de um lado com o logótipo da empresa e “711” e “125” do outro lado.

Zokovea é embalado numa embalagem contendo uma fita blister de PVC/PCTFE com um total de 7 comprimidos.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Shionogi B.V.
Herengracht 464,
1017 CA,
Amsterdam,
Países Baixos

Fabricante

Shionogi B.V.
Herengracht 464,
1017 CA,
Amsterdam,
Países Baixos

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Este folheto foi revisto pela última vez em .

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.