

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Zokovea 125 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller ensitrelvirfumarsyra motsvarande 125 mg ensitrelvir.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett

Ungefär 9 mm runda, vita till ljusgulvita tabletter, präglade på ena sidan med företagets logotyp och ”711” och ”125” på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Zokovea är avsett som post-expositionsprofylax mot covid-19 hos vuxna och ungdomar i åldern 12 år och äldre.

Zokovea ska användas i enlighet med officiella rekommendationer.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna och ungdomar i åldern 12 år och äldre

Den rekommenderade dosen för patienter i åldern 12 år och äldre är 375 mg ensitrelvir oralt en gång dagligen på dag 1 och 125 mg en gång dagligen från dag 2 till dag 5 i totalt 5 dagar.

Det rekommenderas att administrering påbörjas så snart som möjligt och inom 72 timmar efter nära kontakt med en person som har SARS-CoV-2-infektion (se avsnitt 5.1).

Missad dos

Vid missad dos ska patienten ta dosen så snart som möjligt och därefter återuppta ordinarie doseringsschema. Om det är nästan dags för nästa dos ska patienten inte ta den missade dosen utan i stället ta nästa dos vid ordinarie schemalagd tidpunkt. Patienten ska inte ta dubbel dos för att kompensera för en glömd dos.

Särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig hos patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion. Zokovea rekommenderas inte för användning hos patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion (se avsnitten 4.4 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Äldre

Ingen dosjustering är nödvändig hos patienter i åldern 65 år eller äldre (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Zokovea för barn i åldern under 12 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

För oral användning.

Detta läkemedel kan tas med eller utan mat (se avsnitt 5.2). Tabletterna ska sväljas hela med vatten och får inte tuggas, brytas eller krossas.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Gravida kvinnor (se avsnitt 4.4 och 4.6).

De läkemedel som anges nedan utgör exempel och ska inte betraktas som en fullständig lista över alla läkemedel som möjligen är kontraindicerade med ensitrelvir.

Läkemedel som är starkt beroende av CYP3A för clearance och för vilka förhöjda plasmakoncentrationer förknippas med allvarliga och/eller livshotande reaktioner:

- Antianginala: ranolazin
- Antiarytmika: dronedaron, kinidin.
- Cancerläkemedel: venetoklax (vid dosinitieringen och under upptrappningsfasen hos patienter med kronisk lymfocytisk leukemi/småcelligt lymfocytärt lymfom).
- Gikthämmande medel: kolkicin (hos patienter med nedsatt njur- och/eller leverfunktion).
- Antihistaminer: terfenadin
- Antipsykotika: lurasidon, pimozid, kvetiapin.
- Antitrombotiska medel: tikagrelor.
- Kardiovaskulära läkemedel: eplerenon, ivabradin.
- Hjärtmyosinhämmare: mavakamten (hos patienter med fenotypen långsam CYP2C19-metaboliserare eller obestämd CYP2C19-fenotyp).
- Ergotderivat: dihydroergotamin, ergotamin, metylergometrin.
- GI-motilitetsmedel: cisaprid.
- Immunsuppressiva medel: voklosporin.
- Lipidmodifierande medel: simvastatin, lovastatin, lomitapid.
- Mineralkortikoidreceptorantagonister: finerenon.
- Neuropsykiatriska medel: kariprazin.
- Opioidantagonister: naloxegol.
- PDE5-hämmare: avanafil, tadalafil när det används för pulmonell arteriell hypertoni (PAH), vardenafil.
- Sedativa/hypnotika: daridorexant, oralt midazolam, triazolam.

På grund av den långa halveringstiden för ensitrelvir och en tidsberoende mekanism kan den enzymhämmande effekten på CYP3A upprätthållas i 1–2 veckor efter behandling med ensitrelvir.

Läkemedel som är potenta CYP3A-inducerare där signifikant reducerade plasmakoncentrationer av ensitrelvir kan förknippas med potentiell förlust av virologiskt svar och potentiell resistens:

- Antibiotika: rifampicin.

- Cancerläkemedel: apalutamid, enzalutamid, mitotan.
- Antikonvulsiva medel: karbamazepin, fenytoin.
- CFTR-potentiatorer (cystisk fibros-transmembrankonduktansregulator): lumakaftor/ivakaftor.
- Örtmedel: johannesört (*Hypericum perforatum*).

Zokovea ska inte sättas in omedelbart efter utsättning av potenta CYP3A-inducerare på grund av den fördröjda avklingningen av effekten efter den nyligen utsatta CYP3A-induceraren (se avsnitt 4.5).

Ett multidisciplinärt tillvägagångssätt (som t.ex. inbegriper läkare och specialister inom klinisk farmakologi) bör övervägas för att fastställa lämplig tidpunkt för initiering av Zokovea. Detta med hänsyn till den fördröjda avklingningen av effekten efter den nyligen utsatta CYP3A-induceraren och behovet att initiera Zokovea inom 72 timmar efter nära kontakt med en person som har SARS-CoV-2-infektion (se avsnitt 4.2).

4.4 Varningar och försiktighet

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor skall använda effektiv preventivmetod. Graviditet ska uteslutas innan behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

Interaktion med andra läkemedel

Eftersom ensitrelvir kan interagera med CYP3A-inducerare eller läkemedel som är substrat till CYP3A, P-gp eller BCRP ska samtidiga läkemedel utvärderas noggrant vid förskrivning av Zokovea (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Överkänslighetsreaktioner

Anafylaxi och anafylaktisk chock har rapporterats med ensitrelvir (se avsnitt 4.8). Om tecken och symtom på en kliniskt signifikant anafylaxi inträffar ska behandlingen omedelbart avbrytas, och lämpliga läkemedel och/eller stödjande vård sättas in.

Allvarligt nedsatt leverfunktion

Inga farmakokinetiska eller kliniska data finns tillgängliga för patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion. Därför rekommenderas Zokovea inte för användning hos patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion.

Hjälpämnen med känd effekt

Natrium

Ensitrelvir-tabletter innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av andra läkemedel på ensitrelvir

Ensitrelvir är ett CYP3A-, P-gp- och BCRP-substrat.

CYP-induktion

Den starka CYP3A-induceraren karbamazepin (100 mg två gånger dagligen [dag 1–3], 200 mg två gånger dagligen [dag 4–6], 300 mg två gånger dagligen [dag 7–18]) gav en minskning av AUC för ensitrelvir med 46 %.

Effekten av en måttlig inducerare förväntas vara mindre, men en kliniskt relevant effekt kan inte uteslutas.

Samtidig administrering av ensitrelvir med läkemedel som inducerar CYP3A kan därför sänka plasmakoncentrationerna av ensitrelvir och minska ensitrelvirs terapeutiska effekt.

Samtidig användning av potenta CYP3A-inducerare med ensitrelvir är kontraindicerad (se avsnitt 4.3) och samtidig användning av måttliga CYP3A-inducerare med ensitrelvir rekommenderas inte, men om det är nödvändigt ska förskrivaren vara medveten om att detta kan leda till minskad exponering för ensitrelvir och en potentiell förlust av virologiskt svar.

CYP-hämning

Den starka CYP3A-hämmaren itraconazol (200 mg två gånger dagligen på dag 1 och därefter 200 mg en gång dagligen) ökade AUC för ensitrelvir 1,31-faldigt. Detta anses inte kliniskt relevant och ensitrelvir kan användas med CYP3A-hämmare. Eftersom itraconazol också är en P-gp- och BCRP-hämmare kan ensitrelvir också användas tillsammans med hämmare av dessa transportörer.

Effekter av ensitrelvir på andra läkemedel

Ensitrelvir är en stark CYP3A4-hämmare.

CYP3A4-substrat

Zokovea är en stark CYP3A-hämmare eftersom ensitrelvir 375/125 mg ökade $C_{\max}$ och AUC för midazolam 2,80- respektive 6,77-faldigt samtidigt som det ökar plasmakoncentrationerna av läkemedel som primärt metaboliseras av CYP3A. Samtidig administrering av ensitrelvir med läkemedel som är starkt beroende av CYP3A för clearance och för vilka förhöjda plasmakoncentrationer är förknippade med allvarliga och/eller livshotande händelser är kontraindicerad (se avsnitt 4.3). Samtidig administrering av andra CYP3A-substrat som kan leda till potentiellt signifikanta interaktioner (se tabell 1) ska endast övervägas om nyttan överväger risken.

P-glykoproteinsubstrat

Ensitrelvir (500 mg enkeldos) ökade $C_{\max}$ och $AUC_{0-\infty}$ för P-gp-substratet digoxin 2,17-faldigt och 1,31-faldigt, vilket innebär att ensitrelvir är en hämmare av P-gp. Försiktighet bör därför iaktas vid samtidig behandling med känsliga P-gp-substrat med smalt terapeutiskt index (t.ex. digoxin, dabigatran). Noggrann läkemedelsövervakning för säkerhet och effekt ska utföras och dosen kan justeras i enlighet därmed.

BCRP-substrat

Ensitrelvir (500 mg enkeldos) ökade $C_{\max}$ och $AUC_{0-\infty}$ för BCRP-substratet rosuvastatin 1,97-faldigt och 1,65-faldigt, vilket innebär att ensitrelvir är en hämmare av BCRP. Försiktighet bör därför iaktas vid samtidig behandling med känsliga BCRP-substrat med smalt terapeutiskt index.

OAT3-substrat

Baserat på *in vitro*-studier finns det en potential för ensitrelvir att hämma OAT3 vid kliniskt relevanta koncentrationer. Ingen *in vivo*-studie har utförts. Försiktighet ska iaktas när OAT3-substrat med ett smalt terapeutiskt index (t.ex. metotrexat) ges samtidigt.

Orala preventivmedel

Effekterna av den kliniska dosen av ensitrelvir på farmakokinetiken för kombinerade orala preventivmedel (etinylöstradiol och drospirenon) undersöktes. Ensitrelvir påverkade inte farmakokinetiken för etinylöstradiol och ökade AUC för drospirenon 1,81-faldigt. Detta anses inte vara kliniskt relevant.

Kortikosteroider

Effekten av ensitrelvir (750 mg dag 1 och 250 mg dag 2–5) på farmakokinetiken för dexametason och prednisolon (båda CYP3A4-substrat) undersöktes. Exponeringen för dexametason ökade med samtidig administrering av ensitrelvir och denna effekt minskade över tid efter den sista dosen av ensitrelvir. $C_{\max}$ och $AUC_{0-\infty}$ för dexametason ökade 1,47-faldigt och 3,47-faldigt dag 5, de på dag 9 ökade

1,24-faldigt och 2,38-faldigt, och 1,17-faldigt och 1,58-faldigt dag 14 (den 10:e dagen efter den sista dosen ensitrelvir) jämfört med motsvarande värden efter enkeldosadministrering av enbart dexametason. Försiktighet rekommenderas vid samtidig behandling med dexametason. Administrering av ensitrelvir hade ingen kliniskt meningsfull effekt på farmakokinetiken för prednisolon.

CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9- eller CYP2C19-substrat

In vitro-studier med ensitrelvir visade hämmande effekter på CYP2C8 och induktiva effekter på CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 och CYP2C19. Inga *in vivo*-studier har utförts. Ensitrelvir kan minska exponeringen för CYP2B6- (t.ex. bupropion), CYP2C9- (t.ex. S-warfarin) och CYP2C19- (t.ex. omeprazol) substrat. Dessutom kan ensitrelvir antingen öka eller minska exponeringen för CYP2C8-substrat (t.ex. repaglinid).

De läkemedel som anges i tabell 1 är avsedda som en vägledning och ska inte betraktas som en fullständig lista över alla läkemedel som möjligen är kontraindicerade eller kan interagera med ensitrelvir.

Tabell 1. Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedelsklass	Läkemedel inom klass (AUC-förändring, C_{max}-förändring)	Kliniska kommentarer
Alfa ₁ -adrenoreceptorantagonist	↑ Alfuzosin	Samtidig användning med ensitrelvir rekommenderas inte eftersom blodnivåerna av alfuzosin kan öka.
Alfa-adrenoreceptorantagonist	↑ Silodosin	Samtidig användning med ensitrelvir rekommenderas inte eftersom blodnivån av silodosin kan öka.
Analgetika (narkotiska)	↑ Buprenorfin ↑ Fentanyl ↑ Metadon ↑ Oxykodon	Ensitrelvir hämmar CYP3A och förväntas därför öka plasmakoncentrationerna av dessa narkotiska analgetika. Om samtidig användning tillsammans med ensitrelvir är nödvändig ska en dosminskning av dessa narkotiska analgetika övervägas samtidigt som terapeutiska effekter och biverkningar (inklusive andningsdepression) ska övervakas noggrant. Se respektive produktresumé för mer information.
Antianginala	↑ Ranolazin	Samtidig administrering leder sannolikt till ökade plasmakoncentrationer av ranolazin och är därför kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
Antiarytmika	↑ Dronedaron ↑ Kinidin	Samtidig administrering leder sannolikt till ökade plasmakoncentrationer av dronedaron och kinidin och är därför kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
	↑ Disopyramid	Ensitrelvir kan öka plasmakoncentrationerna av disopyramid, vilket kan leda till en ökad risk för biverkningar såsom hjärtarytmier. Försiktighet krävs och övervakning av terapeutisk koncentration rekommenderas för disopyramid om tillgängligt.

Tabell 1. Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedelsklass	Läkemedel inom klass (AUC-förändring, C_{max}-förändring)	Kliniska kommentarer
Antibiotika	↑ Erytromycin	Ensitrelvir hämmar CYP3A och förväntas därför öka plasmakoncentrationerna av erytromycin. Noggrann övervakning av terapeutiska effekter och biverkningar rekommenderas när erytromycin administreras samtidigt med ensitrelvir.
Cancerläkemedel	↑ Apalutamid	Samtidig administrering är kontraindicerad på grund av risken för en förlust av virologiskt svar på ensitrelvir, eftersom apalutamid är en måttlig till stark CYP3A4-inducerare (se avsnitt 4.3). Ensitrelvir kan dessutom öka plasmakoncentrationerna av apalutamid, vilket kan leda till en risk för allvarliga biverkningar, inklusive krampfall.
	↑ Neratinib	Ensitrelvir kan öka plasmakoncentrationerna av neratinib. Samtidig administrering av neratinib och ensitrelvir rekommenderas därför inte. Se produktresumén för neratinib för mer information.
	Enzalutamid	Enzalutamid är en stark CYP3A4-inducerare och samtidig administrering är kontraindicerad på grund av risken för en förlust av virologiskt svar (se avsnitt 4.3).

Tabell 1. Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedelsklass	Läkemedel inom klass (AUC-förändring, C _{max} -förändring)	Kliniska kommentarer
Cancerläkemedel	↑ Axitinib ↑ Bortezomib ↑ Bosutinib ↑ Kabazitaxel ↑ Krizotinib ↑ Dasatinib ↑ Docetaxel ↑ Erlotinib ↑ Gefitinib ↑ Imatinib ↑ Irinotekan ↑ Lapatinib ↑ Nilotinib ↑ Panobinostat ↑ Ponatinib ↑ Ruxolitinib ↑ Sunitinib ↑ Temsirolimus	Ensitrelvir kan öka plasmakoncentrationer, vilket leder till en risk för ökad förekomst av biverkningar. Se respektive produktresumé för mer information.
	Mitotan	Samtidig administrering är kontraindicerad på grund av risken för en förlust av virologiskt svar (se avsnitt 4.3).
	↑ Ibrutinib	Plasmakoncentrationer av ibrutinib kan öka på grund av CYP3A-hämning av ensitrelvir, vilket leder till en ökad risk för toxicitet, inklusive risk för tumörlyssyndrom. Samtidig administrering av ibrutinib och ensitrelvir ska undvikas. Om nyttan anses överväga risken och ensitrelvir måste användas ska ibrutinibdosen minskas till 140 mg och patienten övervakas noggrant för toxicitet.

Tabell 1. Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedelsklass	Läkemedel inom klass (AUC-förändring, C _{max} -förändring)	Kliniska kommentarer
	↑ Venetoklax	Plasmakoncentrationer kan öka på grund av CYP3A-hämning av ensitrelvir, vilket leder till en ökad risk för tumörlyssyndrom vid dosinitiering och under upptrappningsfasen. Samtidig administrering är därför kontraindicerad (se avsnitt 4.3). För patienter som har slutfört upptrappningsfasen och står på en stabil daglig dos av venetoklax ska venetoklaxdosen minskas till 100 mg eller lägre (eller med minst 75 % om den redan har modifierats av andra skäl) när det används tillsammans med starka CYP3A-hämmare.
	↑ Ivosidenib	Ensitrelvir kan öka plasmakoncentrationerna av ivosidenib, vilket kan öka risken för toxicitet, inklusive risken för allvarliga biverkningar som förlängning av QT-intervallet. Ivosidenib är också en CYP3A-inducerare och detta kan leda till en minskad exponering för ensitrelvir och en risk för förlust av virologiskt svar. Samtidig administrering ska undvikas (se produktresumén för ivosidenib för mer information).
	↑ Vinkristin ↑ Vinblastin	Plasmakoncentrationerna kan öka vid samtidig administrering med ensitrelvir, vilket leder till en risk för ökad förekomst av biverkningar.

Tabell 1. Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedelsklass	Läkemedel inom klass (AUC-förändring, C _{max} -förändring)	Kliniska kommentarer
Antikoagulantia	↑ Apixaban	Kombinerade P-gp-hämmare och starka CYP3A4-hämmare ökar nivåerna av apixaban i blodet och ökar blödningsrisken. Doseringsrekommendationer för samtidig administrering av apixaban och ensitrelvir är beroende av apixabandosen. För apixabandoser på 5 mg eller 10 mg två gånger dagligen ska apixabandosen minskas med 50 %. Hos patienter som redan tar apixaban 2,5 mg två gånger dagligen ska samtidig administrering med ensitrelvir undvikas.
	↑ Cilostazol	Plasmakoncentrationerna av cilostazol kan öka på grund av CYP3A-hämning av ensitrelvir. Dosjustering av cilostazol rekommenderas. Se produktresumén för cilostazol för mer information.
	↑ Warfarin	Det rekommenderas att antikoagulationsparametrar övervakas när warfarin administreras samtidigt med ensitrelvir.
	↑ Dabigatran	Samtidig administrering av ensitrelvir förväntas öka dabigatrankoncentrationer (på grund av hämning av P-gp), vilket leder till en ökad blödningsrisk. Minska dosen av dabigatran eller undvik samtidig användning.
	↑ Rivaroxaban	Hämning av CYP3A och P-gp leder till ökade plasmanivåer och farmakodynamiska effekter av rivaroxaban, vilket kan leda till en ökad blödningsrisk. Därför rekommenderas inte användning av ensitrelvir hos patienter som får rivaroxaban.

Tabell 1. Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedelsklass	Läkemedel inom klass (AUC-förändring, C_{max}-förändring)	Kliniska kommentarer
Antikonvulsiva läkemedel	Karbamazepin	Karbamazepin minskar AUC och C _{max} för ensitrelvir med upp till 46 % respektive 38 %. Karbamazepin är en stark CYP3A4-inducerare och samtidig administrering är kontraindicerad på grund av risken för en förlust av virologiskt svar (se avsnitt 4.3).
	Fenytoin	Fenytoin är en stark CYP3A4-inducerare och samtidig administrering är kontraindicerad på grund av risken för en förlust av virologiskt svar (se avsnitt 4.3).
	Fenobarbital Primidon	Fenobarbital och primidon är måttliga CYP3A4-inducerare och detta kan leda till minskad exponering för ensitrelvir och en risk för förlust av virologiskt svar.
Antimykotika	↑ Itrakonazol	Itrakonazol är en stark CYP3A4-hämmare och ökar AUC och C _{max} för ensitrelvir med 31 % respektive 24 %, vilket inte anses kliniskt relevant. Ensitrelvir hämmar CYP3A och förväntas därför öka plasmakoncentrationerna av itrakonazol. Noggrann övervakning av terapeutiska effekter och biverkningar rekommenderas när itrakonazol administreras samtidigt med ensitrelvir.

Tabell 1. Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedelsklass	Läkemedel inom klass (AUC-förändring, C_{max}-förändring)	Kliniska kommentarer
Gikthämmande medel	↑ Kolkicin	Koncentrationerna av kolkicin förväntas öka vid samtidig administrering med ensitrelvir på grund av CYP3A4-hämning. Samtidig administrering är kontraindicerad hos patienter med nedsatt njur- och/eller leverfunktion på grund av risken för allvarliga och/eller livshotande reaktioner (se avsnitt 4.3). För patienter med normal njurfunktion, se produktresumén för kolkicin.
Antihistamin	↑ Terfenadin	Ökade plasmakoncentrationer av terfenadin och därmed ökad risk för allvarliga arytmier av detta medel. Samtidig användning med ensitrelvir är därför kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
Antimykobakteriella medel	Rifampicin	Rifampicin är en stark CYP3A4-inducerare och samtidig administrering är kontraindicerad på grund av risken för en förlust av virologiskt svar (se avsnitt 4.3).
	↑ Rifabutin	Eftersom ensitrelvir hämmar CYP3A förväntas en ökning av rifabutinexponering.
Antipsykotika	↑ Lurasidon ↑ Pimozid ↑ Kvetiapin	Samtidig administrering leder sannolikt till ökade plasmakoncentrationer av lurasidon, pimozid och kvetiapin, och är därför kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
Antipsykotika	↑ Aripiprazol	Dosjustering av aripiprazol rekommenderas eftersom ensitrelvir förväntas öka plasmakoncentrationerna av aripiprazol på grund av CYP3A-hämning. Se produktresumén för aripiprazol för mer information.

Tabell 1. Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedelsklass	Läkemedel inom klass (AUC-förändring, C _{max} -förändring)	Kliniska kommentarer
	↑ Haloperidol	Ensitrelvir hämmar CYP3A och förväntas därför öka plasmakoncentrationerna av haloperidol.
Antitrombotika	↑ Tikagrelor	Samtidig administrering är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
Beta-adrenoceptoragonister (långtidsverkande)	↑ Salmeterol	Ensitrelvir hämmar CYP3A och därför förväntas en markant ökning av plasmakoncentrationerna av salmeterol, vilket leder till en ökad risk för kardiovaskulära biverkningar förknippade med salmeterol, inklusive QT-förlängning, hjärtklappning och sinustakykardi. Samtidig användning av ensitrelvir ska därför undvikas.
Kalciumkanalantagonister	↑ Amlodipin ↑ Felodipin ↑ Nifedipin ↑ Verapamil	Ensitrelvir hämmar CYP3A och förväntas därför öka plasmakoncentrationerna av kalciumkanalantagonister. Vid samtidig administrering ska patienterna övervakas noggrant med avseende på terapeutiska effekter och biverkningar. Se produktresumén för respektive kalciumkanalantagonist för mer information.
Hjärtglykosider	↑ Digoxin (31 %, 117 %)	Denna interaktion beror på en modifiering av P-gp-medierad digoxinefflux av ensitrelvir. Digoxinnivåer ska om möjligt övervakas tillsammans med säkerheten och effekten för digoxin.
Kardiovaskulära läkemedel	↑ Eplerenon ↑ Ivabradin	Samtidig administrering är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
	↑ Guanfacin	Ensitrelvir hämmar CYP3A och förväntas därför öka plasmakoncentrationerna av guanfacin. Dosjustering rekommenderas, se produktresumén för guanfacin.

Tabell 1. Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedelsklass	Läkemedel inom klass (AUC-förändring, C _{max} -förändring)	Kliniska kommentarer
	↑ Mavakamten	Samtidig administrering hos patienter med fenotypen långsam CYP2C19-metaboliserare eller obestämmd CYP2C19-fenotyp är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
	↑ Riociguat	Plasmakoncentrationer kan öka på grund av CYP3A- och P-gp-hämning av ensitrelvir. Samtidig administrering av riociguat och ensitrelvir rekommenderas inte.
Kortikosteroider	↑ Budesonid ↑ Ciklesonid ↑ Dexametason (247 %, 47 %) ↑ Metylprednisolon	Ensitrelvir hämmar CYP3A och ökar plasmakoncentrationerna av dexametason. Det förväntas även öka plasmakoncentrationerna av budesonid, ciklesonid och metylprednisolon. Försiktighet rekommenderas vid samtidig användning, se respektive produktresumé för mer information.
CFTR-potentiatorer (cystisk fibros-transmembrankonduktansregulator)	Lumakaftor/ivakaftor	Lumakaftor/ivakaftor är en stark CYP3A4-inducerare och samtidig administrering är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
Sjukdomsmodifierande antireumatiskt läkemedel	↑ Metotrexat	Ensitrelvir kan hämma OAT3 och förväntas därför öka plasmakoncentrationerna av metotrexat. Försiktighet ska iakttas vid samtidig behandling.
Dopaminagonister	↑ Bromokriptin	Ensitrelvir hämmar CYP3A och förväntas därför öka plasmakoncentrationerna av bromokriptin.
Ergotderivat	↑ Dihydroergotamin ↑ Ergotamin ↑ Metylergometrin	Samtidig administrering är kontraindicerad på grund av risken för akut ergototoxicitet kännetecknad av vasospasm och ischemi i extremiteter och andra vävnader, inklusive det centrala nervsystemet (se avsnitt 4.3).

Tabell 1. Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedelsklass	Läkemedel inom klass (AUC-förändring, C _{max} -förändring)	Kliniska kommentarer
Gastrointestinala läkemedel	↑ Aprepitant ↑ Loperamid	Ensitrelvir hämmar CYP3A och förväntas därför öka plasmakoncentrationerna av aprepitant och loperamid.
GI-motilitetsmedel	↑ Cisaprid	Ensitrelvir kan öka plasmakoncentrationerna av cisaprid och därigenom öka risken för allvarliga arytmier av detta läkemedel. Samtidig användning med ensitrelvir är därför kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
Örtmedel (mot depression)	Johannesört	På grund av risken för minskade plasmakoncentrationer och minskade kliniska effekter av ensitrelvir är samtidig användning av naturläkemedel som innehåller johannesört (<i>Hypericum perforatum</i>) kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
Hiv-CCR5-antagonist	↑ Maravirok	Ensitrelvir förväntas öka plasmanivåerna av maravirok till följd av CYP3A-hämning. Se produktresumén för maravirok för mer information.
Icke-nukleosid hämmare av hiv-omvänt transkriptas	Efavirenz Etravirin	Efavirenz och etravirin är måttliga CYP3A4-inducerare och detta kan leda till minskad exponering för ensitrelvir och en risk för förlust av virologiskt svar.
HMG-CoA-reduktashämmare (statiner)	↑ Lovastatin ↑ Simvastatin	Samtidig administrering är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
	↑ Atorvastatin	Ensitrelvir hämmar CYP3A och förväntas därför öka plasmakoncentrationerna av atorvastatin (se produktresumén för atorvastatin).

Tabell 1. Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedelsklass	Läkemedel inom klass (AUC-förändring, C _{max} -förändring)	Kliniska kommentarer
	↑ Rosuvastatin (65 %, 97 %)	Ensitrelvir hämmar BCRP och ökar därför plasmakoncentrationerna av rosuvastatin (se produktresumén för rosuvastatin).
Behandlingar av hyperparatyreos	↑ Cinakalcet	Ensitrelvir hämmar CYP3A och förväntas därför öka plasmakoncentrationerna av cinakalcet. Dosjusteringar kan behövas.
Immunsuppressiva medel	↑ Voklosporin	Samtidig administrering är kontraindicerad på grund av risken för akut och/eller kronisk nefrotoxicitet (se avsnitt 4.3).
	Kalcineurinhämmare ↑ Ciklosporin ↑ Takrolimus	Ensitrelvir hämmar CYP3A och förväntas därför öka plasmakoncentrationerna av ciklosporin och takrolimus. Samtidig administrering ska endast övervägas med noggrann och regelbunden övervakning av koncentrationerna av immunsuppressiva medel i blodet. Detta för att minska dosen av immunsuppressiva medel i enlighet med de senaste riktlinjerna samt för att undvika överexponering och efterföljande ökning av allvarliga biverkningar av det immunsuppressiva medlet. Det är viktigt att den noggranna och regelbundna övervakningen inte bara utförs under samtidig administrering med ensitrelvir, utan även efter behandlingen med ensitrelvir.

Tabell 1. Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedelsklass	Läkemedel inom klass (AUC-förändring, C _{max} -förändring)	Kliniska kommentarer
	↑ Everolimus ↑ Sirolimus	Ensitrelvir hämmar CYP3A och förväntas därför öka plasmakoncentrationerna av everolimus och sirolimus. Samtidig administrering ska endast övervägas med noggrann och regelbunden övervakning av koncentrationerna av immunsuppressivt medel i blodet. Detta för att minska dosen av immunsuppressivt medel i enlighet med de senaste riktlinjerna samt för att undvika överexponering och efterföljande ökning av allvarliga biverkningar av det immunsuppressiva medlet. Det är viktigt att den noggranna och regelbundna övervakningen inte bara utförs under samtidig administrering med ensitrelvir, utan även efter behandlingen med ensitrelvir.
Januskinashämmare (JAK-hämmare)	↑ Tofacitinib	Ensitrelvir hämmar CYP3A och förväntas därför öka plasmakoncentrationerna av tofacitinib. Dosjustering av tofacitinib rekommenderas. Se produktresumén för tofacitinib för mer information.
Mikrosomala triglyceridöverföringsproteinhämmare (MTTP-hämmare)	↑ Lomitapid	Ensitrelvir hämmar CYP3A och förväntas därför öka plasmakoncentrationerna av lomitapid. Samtidig administrering är kontraindicerad på grund av risken för levertoxicitet (se avsnitt 4.3).
Migränläkemedel	↑ Eletriptan	Ensitrelvir hämmar CYP3A och förväntas därför öka plasmakoncentrationerna av eletriptan. Ensitrelvir ska inte användas tillsammans med eletriptan.

Tabell 1. Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedelsklass	Läkemedel inom klass (AUC-förändring, C_{max}-förändring)	Kliniska kommentarer
Mineralkortikoidreceptorantagonister	↑ Finerenon	Samtidig administrering är kontraindicerad på grund av risken för allvarliga biverkningar, inklusive hyperkalemi, hypotoni och hyponatremi (se avsnitt 4.3).
Neuropsykiatriska medel	↑ Kariprazin	Samtidig administrering är kontraindicerad på grund av ökad plasmaexponering för kariprazin och dess aktiva metaboliter (se avsnitt 4.3).
Opioidantagonister	↑ Naloxegol	Samtidig administrering är kontraindicerad på grund av risken för symtom på opioidabstinens (se avsnitt 4.3).
PDE5-hämmare för pulmonell arteriell hypertoni	↑ Tadalafil	Ensitrelvir hämmar CYP3A och förväntas därför öka plasmakoncentrationerna av tadalafil. Samtidig administrering är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
PDE5-hämmare för erektil dysfunktion	↑ Avanafil ↑ Sildenafil ↑ Tadalafil ↑ Vardenafil	Ensitrelvir hämmar CYP3A och förväntas därför öka plasmakoncentrationerna av avanafil, sildenafil, tadalafil och vardenafil. Samtidig administrering med avanafil och vardenafil är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
Sedativa	↑ Triazolam	Samtidig administrering är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
Sedativa/hypnotika	↑ Daridorexant	Samtidig administrering är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
	↑ Zopiklon	Ensitrelvir hämmar CYP3A och förväntas därför öka plasmakoncentrationerna av zopiklon. Dosjusteringar kan behövas.

Tabell 1. Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedelsklass	Läkemedel inom klass (AUC-förändring, C _{max} -förändring)	Kliniska kommentarer
	↑ Oralt midazolam (577 %, 180 %)	Ensitrelvir hämmar CYP3A och därför ökar plasmakoncentrationerna av midazolam. Samtidig administrering med oralt midazolam är kontraindicerad (se avsnitt 4.3). Försiktighet ska iaktas vid samtidig administrering med parenteralt midazolam.
Selektiva vasopressin-V2-receptorantagonister	↑ Tolvaptan	Ensitrelvir hämmar CYP3A och förväntas därför öka plasmakoncentrationerna av tolvaptan. Dosminskning av tolvaptan rekommenderas för patienter. Se produktresumén för tolvaptan för mer information.
Urologiska läkemedel	↑ Oxybutynin	Ensitrelvir hämmar CYP3A och förväntas därför öka plasmakoncentrationerna av oxybutynin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel för män och kvinnor

Fertila kvinnor ska använda effektiva preventivmetoder under behandling med ensitrelvir och i 2 veckor efter den sista dosen av ensitrelvir (se avsnitt 5.2 och 5.3). Graviditet måste uteslutas innan behandling påbörjas.

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användningen av ensitrelvir hos gravida kvinnor. Data från djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se 5.3). Ensitrelvir är kontraindicerat under graviditet (se 4.3).

Amning

Det är okänt om ensitrelvir utsöndras i bröstmjölk. En icke-klinisk studie på råttor har visat att ensitrelvir utsöndras i mjölk (se avsnitt 5.3). En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. Amning rekommenderas därför inte under behandling och i 2 veckor efter den sista dosen av ensitrelvir (se avsnitt 5.2).

Fertilitet

Effekten av ensitrelvir på fertiliteten hos människor har inte studerats. Baserat på data från djurstudier finns det inga bevis för att ensitrelvir har någon effekt på manlig eller kvinnlig fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Zokovea har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna är hypertriglyceridemi (5,4 %), huvudvärk (2,7 %), diarré (1,9 %) och illamående (1,1 %).

De allvarligaste biverkningarna är anafylaxi och anafylaktisk chock (ingen känd frekvens).

Lista över biverkningar i tabellformat

Produktens säkerhetsprofil är baserad på biverkningar som har rapporterats i kliniska prövningar och spontan rapportering.

Biverkningarna i tabell 2 nedan anges efter klassificering av organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 2. Biverkningar

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens*
Immunsystemet					anafylaxi, anafylaktisk chock
Metabolism och nutrition		Hypertriglyceridemi	dyslipidemi		
Lever och gallvägar			hyperbilirubinemi		
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk			
Magtarmkanalen		diarré illamående	kräkningar magbesvär dyspepsi		
Hud och subkutan vävnad			utslag eksem urtikaria pruritus	läkemedelsutslag	

* Data efter godkännande för försäljning.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Det finns inget specifikt motgift för Zokovea. Vid överdosering ska allmänna stödjande åtgärder sättas in baserat på patientens tecken och symtom.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel för systemiskt bruk, proteashämmare, ATC-kod: J05AE16.

Verkningsmekanism

Ensitrelvir hämmar selektivt SARS-CoV-2 3C-liknande (3CL) proteas, ett essentiellt enzym för bearbetning av det polypeptid som kodas av SARS-CoV-2-genen, vilket därigenom hämmar SARS-CoV-2-replikation. Den 50-procentiga hämmande koncentrationen (IC_{50}) av ensitrelvir för SARS-CoV-2 3CL-proteasaktiviteten var 0,0132 $\mu\text{mol/l}$.

Antiviral aktivitet

Den antivirala aktiviteten för ensitrelvir mot kliniska isolat av SARS-CoV-2, inklusive virusstammar med mutationer i spikproteinet såsom stammarna 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) och omikron (B.1.1.529), fastställdes med användning av VeroE6/TMPRSS2-celler. Den 50-procentiga effektiva koncentrationen (EC_{50}) av ensitrelvir för SARS-CoV-2 varierade från 0,20 $\mu\text{mol/l}$ till 0,99 $\mu\text{mol/l}$.

Aminosyrasubstitutioner av D48G, M49L, P52S, S144A och M49L/S144A i nsp5-regionen av SARS-CoV-2 identifierades efter viruspassage i närvaro av ensitrelvir *in vitro*. Värden för faldig förändring för ensitrelvir mot rekombinant SARS-CoV-2 med D48G, M49L, P52S, S144A och M49L/S144A var 4,3, 17, 3,7, 9,2 respektive 100.

I studie 2206T1331 fanns nsp5-sekvensdata tillgängliga efter dos hos totalt 51 av 243 deltagare med en positiv PCR efter dos (centrallaboratorium) i mITT-populationens ensitrelvirgrupp, 1 030 deltagare. Ensitrelvir-TEAAS i nsp5 detekterades hos 19 av 51 deltagare: M49L hos 10 deltagare, T25A hos 4 deltagare, M49I hos 3 deltagare och P52S hos 3 deltagare (inklusive 1 deltagare med M49L och T25A).

Värden för faldig förändring för ensitrelvir mot rekombinant SARS-CoV-2 med T25A, M49I, M49L och P52S var 14,4, 5,3 och 17 respektive 3,7.

Definition av ensitrelvir-TEAAS: Aminosyrasubstitution bekräftad hos ≥ 3 deltagare som upplever behandlingsrelaterade aminosyrasubstitutioner med en mutationsfrekvens på $\geq 15\%$ och $\geq 2,5$ -faldigt (i förhållande till placebo) i proportionen av deltagare med behandlingsrelaterad aminosyrasubstitution med mutationsfrekvens på $\geq 15\%$ i någon av ensitrelvirgrupperna i ITT-populationen.

Farmakodynamisk effekt

Ingen QTc-förlängning observerades vid plasmakoncentrationsintervallet för ensitrelvir genom användning av koncentration-QTc-analys baserad på data efter enkeldoser av ensitrelvir på 20 mg till 2 000 mg.

Klinisk effekt

Studie 2206T1331

Detta var en dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad multicenterstudie i fas 3 för att utvärdera effekten och säkerheten för ensitrelvir vid förebyggande av symtomatisk SARS-CoV-2-infektion hos hushållskontakter till en person med symtomatisk covid-19 inom 72 timmar. Studien genomfördes i följande länder: Argentina, Japan, Sydafrika, USA och Vietnam. Lämpliga deltagare (12 år och äldre) tilldelades slumpmässigt antingen ensitrelvirgruppen eller placebogruppen (1:1).

- Ensitrelvirgrupp:
Som en laddningsdos administrerades 375 mg dag 1. Därefter, som underhållsdos, administrerades 125 mg dag 2–5.
- Placebogrupp:
Överensstämmande placebo administrerades en gång dagligen i 5 dagar.

Totalt 2 387 deltagare randomiserades och 2 041 deltagare inkluderades i mITT-uppsättningen. mITT-uppsättningen definierades som alla randomiserade och doserade deltagare som hade ett bekräftat negativt SARS-CoV-2-RT-PCR-resultat vid screening (centrallaboratorium).

Procentandelen för män var 43,3 % ensitrelvir och 38,0 % placebo och procentandelen för kvinnor var 56,7 % ensitrelvir och 62,0 % placebo. Procentandelen för deltagare i åldern 12 till < 18 år var 6,2 % ensitrelvir och 5,3 % placebo, procentandelen för deltagare i åldern 18 till 64 år var 84,2 % ensitrelvir och 85,8 % placebo och procentandelen för deltagare i åldern 65 år och äldre var 9,6 % ensitrelvir och 8,9 % placebo.

Symtomatisk covid-19 definierades som ett av centrallaboratorium bekräftat positivt RT-PCR-test och förekomsten (eller försämring [ökning av en symtompoäng från baslinjen] i händelse av redan existerande covid-19-liknande symtom) av ≥ 1 av de 14 specificerade covid-19-symtomen i minst 48 timmar.

Det primära resultatmåttet, d.v.s. andelen deltagare med symtomatisk covid-19 till och med dag 10 (95 % KI) i mITT-populationen var 2,9 % (30/1 030; 95 % KI: 1,97 %; 4,13 %) i ensitrelvirgruppen och 9,0 % (91/1 011; 95 % KI: 7,31 %; 10,94 %) i placebogruppen. Riskförhållandet för symtomatisk covid-19 hos deltagare som randomiserats till ensitrelvir jämfört med deltagare som randomiserats till placebo var 0,33 (0,22; 0,49) ($p < 0,0001$).

I en ojusterad deskriptiv subgruppsanalys enligt geografisk region förekom symtomatisk covid-19 till och med dag 10 hos 11 av 266 deltagare (4,1 %; 95 % KI: 2,08 %; 7,28 %) i ensitrelvirgruppen och 62 av 270 deltagare (23,0 %; 95 % KI: 18,08 %; 28,45 %) i placebogruppen i Japan, vilket motsvarar ett riskförhållande på 0,18 (95 % KI: 0,10; 0,33). I Nordamerika förekom symtomatisk covid-19 till och med dag 10 hos 15 av 692 deltagare (2,2 %; 95 % KI: 1,22 %; 3,55 %) i ensitrelvirgruppen och 25 av 683 deltagare (3,7 %; 95 % KI: 2,38 %; 5,36 %) i placebogruppen, vilket motsvarar ett riskförhållande på 0,60 (95 % KI: 0,32; 1,12). I subgruppen "övriga världen" (Argentina, Sydafrika och Vietnam) förekom symtomatisk covid-19 till och med dag 10 hos 4 av 72 deltagare (5,6 %; 95 % KI: 1,53 %; 13,62 %) i ensitrelvirgruppen och 4 av 58 deltagare (6,9 %; 95 % KI: 1,91 %; 16,73 %) i placebogruppen, vilket motsvarar ett riskförhållande på 0,84 (95 % KI: 0,27; 2,61).

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Zokovea för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för profylax efter exponering för covid-19 (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administrering av ensitrelvir en gång dagligen med en laddningsdos på 375 mg dag 1 och en underhållsdos på 125 mg dag 2 till dag 5 var det geometriska medelvärdet (CV%) avseende $C_{\max}$ och $AUC_{0-\tau}$ för ensitrelvir vid dag 1 19,7 (21,1 %) $\mu\text{g/ml}$ respektive 325,0 (15,7 %) $\mu\text{g}\cdot\text{tim/ml}$ och vid dag 5 var motsvarande värden 24,8 (13,4 %) $\mu\text{g/ml}$ respektive 475,5 (15,0 %) $\mu\text{g}\cdot\text{tim/ml}$. Mediantiden till $C_{\max}$ ($T_{\max}$) är 2,75 till 3,25 timmar. Den absoluta biotillgängligheten för ensitrelvir har inte fastställts.

Effekt av mat på oral absorption

Hos friska vuxna som fick oral enkeladministrering av ensitrelvir 375 mg i icke-fastande tillstånd (efter en fett- och kaloririk frukost) ökade AUC med cirka 25 % och median- $T_{\max}$ fördröjdes från 2,50 timmar (i fastande tillstånd) till 6,00 timmar (i icke-fastande tillstånd) men påverkade inte $C_{\max}$ för ensitrelvir. Det fanns ingen kliniskt betydelsefull skillnad i exponering för ensitrelvir mellan fastande och icke-fastande tillstånd, även om $T_{\max}$ fördröjs i icke-fastande tillstånd jämfört med fastande tillstånd.

Distribution

Bindningskvoten för humant serumprotein är 97,7 % till 98,7 %.

Det geometriska medelvärde för den skenbara distributionsvolymen i den terminala elimineringsfasen var från 13,5 till 20,6 liter efter en oral enkeladministrering av ensitrelvir (suspension) 20 till 2 000 mg i fastande tillstånd hos japanska friska vuxna manliga deltagare.

Metabolism

En *in vitro*-studie påvisade att flera CYP-enzym, inklusive CYP3A, bidrog till att bilda ensitrelvirtriazol-N-desmetyl.

När ensitrelvir administrerades oralt med en enkeldos i fastande tillstånd hos friska vuxna detekterades huvudsakligen oförändrat ensitrelvir i plasma och klorerad metabolit av ensitrelvir detekterades som en metabolit i plasma. Mindre metaboliter observerades i urin (ensitrelvirtriazol-N-desmetyl, ensitrelvirindazol-N-desmetyl och en okänd metabolit 1) och feces (N-deindazolrad form av ensitrelvir, ensitrelvirtriazol-N-desmetyl, ensitrelvirindazol-N-desmetyl, ensitrelvir-3-indazolinon, ensitrelvirindazol-4-Cl och en annan okänd metabolit 2).

Eliminering

Merparten av elimineringen av ensitrelvir sker via gallvägarna med visst bidrag från eliminering via njurarna. Efter att [^{14}C]-ensitrelvir (suspension) administrerades oralt vid en dos på 375 mg till friska deltagare återfanns cirka 65 % respektive 26 % ensitrelvir i feces och urin. Oförändrat ensitrelvir detekterades huvudsakligen i plasman, vilket var ungefär 90 % av den totala radioaktiviteten i plasman.

Efter oral administrering av ensitrelvir en gång dagligen med en laddningsdos på 375 mg dag 1 och en underhållsdos på 125 mg dag 2 till dag 5 var det geometriska medelvärde för terminal elimineringshalveringstid 58 timmar vid dag 5.

Linjäritet/icke-linjäritet

Ensitrelvir uppvisade nästan linjär farmakokinetik i fastande tillstånd inom dosintervallet 20 mg till 2 000 mg (suspension) hos friska vuxna deltagare.

Särskilda populationer

I en populationsfarmakokinetisk analys observerades inga kliniskt signifikanta skillnader i farmakokinetiken för ensitrelvir baserat på ålder (12 till 91 år), kön eller etnicitet.

Äldre

Exponeringen hos äldre deltagare i åldern ≥ 65 år eller äldre var jämförbar med den hos friska vuxna deltagare.

Kroppsvikt

Det fanns en trend mot högre exponering för lägre kroppsvikt, men detta ansågs inte vara kliniskt relevant.

Pediatrisk population

Farmakokinetiska studier har inte utförts med ensitrelvir hos spädbarn och barn under 12 år (se avsnitt 4.2).

De ungdomar som fick ensitrelvir varierade i vikt från 32 kg till 112 kg. Farmakokinetiska analyser bekräftade att exponering för ensitrelvir hos ungdomar var jämförbar med den hos vuxna.

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiska studier har utförts med ensitrelvir hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Jämfört med friska kontroller utan nedsatt njurfunktion ökade $C_{\max}$ och AUC_{inf} för ensitrelvir 1,32- och 1,44-faldigt hos patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion, 1,33- och 1,49-faldigt hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion respektive 1,11- och 1,60-faldigt hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion.

Nedsatt njurfunktion ingen kliniskt betydelsefull effekt på ensitrelvirs farmakokinetik (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiska studier har utförts med ensitrelvir hos patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion.

Jämfört med friska kontroller utan nedsatt leverfunktion var $C_{\max}$ och AUC_{inf} för ensitrelvir 0,89- respektive 1,03-faldig hos patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion samt 0,74- respektive 0,87-faldig hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion. Därför har lindrigt och måttligt nedsatt leverfunktion ingen kliniskt betydelsefull effekt på ensitrelvirs farmakokinetik (se avsnitt 4.2).

Farmakokinetiska studier har inte utförts med ensitrelvir hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitten 4.2 och 4.4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska data visar inga särskilda risker för människa baserat på konventionella studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet vid upprepad dosering och gentoxicitet.

Baserat på resultaten från icke-kliniska allmänna toxicitetsstudier inkluderar biverkningarna av ensitrelvir minskad matkonsumtion, minskade erytrocytparametrar, inflammatoriska förändringar i flera organ, minskat trombocytantal och kräkningar. Resultaten observeras vid 2- till 3-faldigt högre exponering än den kliniska exponeringsdosen. I den 2 och 4 veckor långa orala toxicitetsstudien på apor observerades infiltration av inflammatoriska celler bestående av huvudsakligen mononukleära celler i leverportvenen, gallblåsan, lungan/bronk vid en dos som motsvarade 8,0 gånger eller mer än den kliniska exponeringsdosen.

Inga karcinogenicitetsstudier har utförts med ensitrelvir.

Ensitrelvir påverkade inte manlig och kvinnlig fertilitet och tidig embryoutveckling hos råttor vid doser upp till en dos motsvarande 8,2 till 10 gånger den kliniska exponeringsdosen.

I en embryofetal utvecklingsstudie på råttor inducerade ensitrelvir inte missbildningar eller embryofetal dödlighet vid doser upp till en dos motsvarande 6,6 gånger den kliniska exponeringsdosen. Lågt födointag och låg kroppsvikt hos moderdjur och lätt hämmad fostertillväxt samt hög frekvens av korta övertaliga revben noterades dock vid 1 000 mg/kg/dag, en dos motsvarande 6,6 gånger den kliniska exponeringsdosen.

I en embryofetal utvecklingsstudie på kaniner inducerade ensitrelvir embryofetal dödlighet eller missbildning med svår maternell toxicitet genom kontinuerlig administrering vid doser motsvarande 5,0 respektive 7,4 gånger den kliniska exponeringsdosen under kaniners organogenes. De förändringar

som noterades vid doser motsvarande 5,0 respektive 7,4 gånger den kliniska exponeringsdosen var missbildningar av axialskelettet, de förändringar som är förknippade med kotmissbildningar såsom skelettvariationer i torakala centrum och kort svans samt höga frekvenser av hela övertaliga revben och/eller övertaliga ländkotor som skelettvariationer. Dessutom observerades spontan abort i samband med maternell toxicitet hos 1 moderdjur vid doser motsvarande 5,0 gånger den kliniska exponeringsdosen.

I en pre- och postnatal studie av utveckling och maternell funktion på råttor observerades en minskad överlevnadsfrekvens vid postnatal dag 4 och observerades tillväxthämning hos ungarna vid en dos motsvarande på 6,6 gånger den kliniska exponeringsdosen.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol (E421)
Kroskarmellosnatrium (E468)
Hydroxipropylcellulosa (E463)
Kiseldioxid, kolloidal vattenfri (E551)
Mikrokristallin cellulosa (E460)
Magnesiumstearat (E470b)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PCTFE med aluminiumfolieblister.

Kartong som innehåller ett blisterstrips med totalt 7 tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017 CA
Amsterdam
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/26/2062/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET
FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN
SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Shionogi B.V.
Herengracht 464
Amsterdam
1017 CA
Nederländerna

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV
ANVÄNDNING AV LÄKEMEDEL**

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Zokovea 125 mg tabletter
ensitrelvir

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller ensitrelvirfumarsyra motsvarande 125 mg ensitrelvir.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Tablett

7 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Ska Sväljas.

Får inte tuggas, brytas eller krossas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. UTGÅNGSDATUM

EXP

8. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**9. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

10. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017 CA
Amsterdam
Nederländerna

11. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/26/2062/001

12. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

13. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Zokovea 125 mg tabletter

14. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

15. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zokovea 125 mg tabletter
ensitrelvir

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Shionogi och företags logotyp

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Zokovea 125 mg tabletter ensitrelvir

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Zokovea är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Zokovea
3. Hur du tar Zokovea
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Zokovea ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Zokovea är och vad det används för

Zokovea innehåller den aktiva substansen ensitrelvir. Detta är ett läkemedel som hjälper till att bekämpa virusinfektioner i hela kroppen. Detta är ett antiviralt läkemedel som används hos vuxna och ungdomar i åldern 12 år och äldre för att förebygga covid-19 efter exponering för SARS-CoV-2, det virus som orsakar sjukdomen.

Covid-19 orsakas av ett virus som kallas coronavirus. Zokovea stoppar virusförökningen i celler, vilket i sin tur stoppar virusförökningen i kroppen. Detta kan hjälpa din kropp att övervinna virusinfektionen och kan förhindra att du utvecklar allvarlig sjukdom.

2. Vad du behöver veta innan du tar Zokovea

Ta inte Zokovea om:

- om du är allergisk mot ensitrelvir eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du är gravid
- om du använder något av följande läkemedel eftersom samtidig användning av dem tillsammans med Zokovea kan orsaka allvarliga eller livshotande biverkningar eller påverka hur Zokovea fungerar:
 - kinidin, dronedaron, ranolazin (för oregelbunden hjärtrytm)
 - kolkicin (för gikt)
 - pimozid (för svåra tics)
 - lurasidon, kariprazin (för schizofreni)
 - kvetiapin (för bipolär sjukdom)
 - tikagrelor (för att förhindra blodproppar)
 - eplerenon, ivabradin, mavakamten (för hjärtproblem)

- dihydroergotamin, ergotamin, metylergometrin (för huvudvärk)
- voklosporin (för att dämpa immunsystemet)
- simvastatin, lomitapid och lovastatin (för högt kolesterol)
- finerenon (för kronisk njursjukdom)
- tadalafil (för pulmonell arteriell hypertoni)
- triazolam, oralt midazolam och daridorexant (för sömnproblem)
- venetoklax, apalutamid, enzalutamid och mitotan (för cancer)
- karbamazepin och fenytoin (för epilepsi)
- rifampicin (för vissa allvarliga infektioner inklusive tuberkulos)
- lumakaftor och ivakaftor (för cystisk fibros)
- johannesört (*Hypericum perforatum*; ett (traditionellt) växtbaserat läkemedel för lätt nedstämdhet och lindrig oro)
- terfenadin (antihistaminer)
- naloxegol och cisaprid (för förstoppning)
- avanafil och vardenafil (för erektil dysfunktion hos män).

Varningar och försiktighet

Allergiska reaktioner

Allergiska reaktioner, inklusive allvarliga allergiska reaktioner (kallas för ”anafylaxi”) kan inträffa hos personer som tar Zokovea – även efter bara en dos.

Leversjukdom

Tala om för din doktor om du har eller har haft en leversjukdom.

Barn och ungdomar

Ge inte Zokovea till barn under 12 år eftersom detta läkemedel inte har studerats i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Zokovea

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, även sådana som används för följande typer av sjukdom:

Blod- och hjärtsjukdomar (kardiovaskulära sjukdomar):

- ojämma hjärtslag, såsom disopyramid
- högt blodtryck, såsom amlodipin, nifedipin, felodipin, verapamil
- hjärtproblem, såsom guanfacin, riociguat, digoxin
- högt kolesterol i blodet, såsom atorvastatin, rosuvastatin.

Infektionssjukdomar:

- infektioner, såsom erytromycin, rifabutin (antibiotika)
- svampinfektioner, såsom itraconazol (antimykotika)
- hiv-infektion, såsom maravirok, efavirenz, etravirin.

Psykiska sjukdomar:

- psykiska störningar eller humörstörningar, såsom haloperidol, aripiprazol
- psykos såsom bromokriptin (dopaminreceptoragonister)
- stress såsom zopiklon, parenteralt midazolam (lugnande medel och hypnotika).

Inflammatoriska sjukdomar:

- inflammation, såsom budesonid, ciclesonid, dexametason, metylprednisolon (steroider och kortikosteroider)
- reumatoid artrit, psoriasisartrit, ankyloserande spondylit eller ulcerös kolit, såsom tofacitinib, metotrexat.

Övriga sjukdomar:

- svår smärta, såsom fentanyl, oxykodon, metadon, buprenorfin

- lungproblem, såsom salmeterol
- njursjukdom, såsom cinakalcet, tolvaptan
- matsmältningsproblem, såsom aprepitant, loperamid
- överaktiv urinblåsa, såsom tolterodin, oxybutynin
- erektil dysfunktion (kallas även impotens) såsom sildenafil, tadalafil
- cancer, såsom docetaxel, temsirolimus, gefitinib, dasatinib, erlotinib, lapatinib, bortezomib, imatinib, sunitinib, bosutinib, kabazitaxel, krizotinib, panobinostat, ponatinib, ruxolitinib, axitinib, nilotinib, irinotekan, vinkristin, vinblastin, ibrutinib, neratinib
- autoimmun sjukdom eller organtransplantation, såsom ciklosporin, takrolimus, everolimus, sirolimus
- epilepsi (krampanfall), såsom fenobarbital, primidon
- huvudvärk, såsom eletriptan.
- blodförtunnande läkemedel (antikoagulantia), såsom warfarin, apixaban, cilostazol, dabigatran, rivaroxaban
- läkemedel mot godartad prostataförstoring, såsom alfuzosin, silodosin

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Många läkemedel interagerar med ensitrelvir. **Ha en lista över dina läkemedel** att visa för läkare och apotekspersonal.

Börja inte ta ett nytt läkemedel utan att tala om för läkare eller apotekspersonal. De kan tala om för dig om det är säkert att ta Zokovea tillsammans med andra läkemedel.

Graviditet, amning och fertilitet

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Ta inte Zokovea om du är gravid.

Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod (preventivmedel) under behandling med ensitrelvir och i två veckor efter den sista dosen av ensitrelvir. Graviditet ska uteslutas innan behandling påbörjas.

Du ska inte amma ditt barn medan du tar Zokovea och i två veckor efter att du slutat ta Zokovea som en försiktighetsåtgärd. Detta beror på att det inte finns någon information om användningen av Zokovea vid amning och det är inte känt om läkemedlet passerar över i bröstmjölk.

Körförmåga och användning av maskiner

Zokovea förväntas inte påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Zokovea innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar Zokovea

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Hur mycket du ska ta

En behandlingskur varar i 5 dagar.

Rekommenderad dos är:

- dag 1: ta 3 tabletter samtidigt (total dos 375 mg)
- dag 2, 3, 4 och 5: ta 1 tablett per dag (125 mg).

Hur du tar Zokovea

Zokovea ska tas så snart som möjligt och inom 72 timmar efter nära kontakt med en person som har covid-19.

Zokovea kan tas med eller utan mat:

- Svälj tabletterna hela med vatten.
- Tabletterna får inte tuggas, brytas eller krossas.

Om du har tagit för stor mängd av Zokovea

Om du har tagit för stor mängd av Zokovea ska du omedelbart kontakta läkare eller apotekspersonal eller uppsöka närmaste akutmottagning.

Om du har glömt att ta Zokovea

Om du har glömt att ta en dos ska du ta den så snart du kommer ihåg det men om det nästan är dags för nästa dos ska du inte ta den missade dosen utan istället ta din nästa normala dos vid den vanliga tidpunkten. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Zokovea

Även om du mår bättre ska du inte sluta ta detta läkemedel utan att tala med läkare. Du ska dock sluta ta detta läkemedel om du har tecken på en allvarlig allergisk reaktion enligt informationen i avsnitt 4 nedan.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar:

Sluta ta Zokovea och kontakta läkare eller uppsök närmaste akutmottagning **omedelbart** om du upplever något av följande symtom:

Tecken på en allvarlig allergisk reaktion (ingen känd frekvens)

- svårigheter att svälja eller andas
- svullnad av tunga, mun och ansikte
- trångghetskänsla i svalget
- en hes röst
- klåda
- hudutslag.

Andra biverkningar:

Tala med din läkare om du märker någon av följande biverkningar:

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- huvudvärk
- diarré
- illamående
- förhöjda blodnivåer av vissa fetter (lipider) som kallas triglycerider

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- förhöjda nivåer i blodet av ett ämne som produceras av levern (bilirubin)
- kräkningar
- magbesvär (bukbesvär)
- matsmältningsbesvär (dyspepsi)
- hudutslag
- eksem
- kliande utslag (urtikaria)
- kliande hud (pruritus)

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer)

- hudallergi som utslag, rodnad och små upphöjda knölar (läkemedelsutslag)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Zokovea ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen eller blisterförpackningen efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är ensitrelvir. Varje tablett innehåller ensitrelvirfumarsyra motsvarande 125 mg ensitrelvir.

Övriga hjälpämnen är mannitol (E421), kroscarmellosnatrium (E468), hydroxipropylcellulosa (E463), kolloidal vattenfri kiseldioxid (E551), mikrokristallin cellulosa (E460) och magnesiumstearat (E470b).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Ungefär 9 mm runda, vita till ljus gulvita tabletter, präglade på ena sidan med företags logotyp och ”711” och ”125” på den andra sidan.

Zokovea är förpackat i en kartong som innehåller ett blisterstrips av PVC/PCTFE med totalt 7 tabletter.

Innehavare av godkännande för försäljning

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017 CA
Amsterdam
Nederländerna

Tillverkare

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017 CA
Amsterdam
Nederländerna

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

Denna bipacksedel ändrades senast .

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>