

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zokovea 125 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää ensitrelviirifumaarihappoa määrän, joka vastaa 125 mg ensitrelviiria.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Läpimitaltaan noin 9 mm:n suuruinen pyöreä, valkoinen tai vaaleankeltainen tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu yrityksen logo ja merkintä ”711” ja toiselle puolelle merkintä ”125”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Zokovea on tarkoitettu COVID-19-altistuksen jälkeiseen estolääkitykseen aikuisilla ja vähintään 12-vuotiailla nuorilla.

Zokovea-valmistetta tulee käyttää virallisten suositusten mukaisesti.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset ja vähintään 12-vuotiaat nuoret

Suositeltu annos vähintään 12-vuotiaille potilaille on 375 mg ensitrelviiria suun kautta kerran päivässä 1. päivänä ja 125 mg kerran päivässä päivinä 2–5 yhteensä 5 päivän ajan.

On suositeltavaa, että hoidon anto aloitetaan mahdollisimman pian ja 72 tunnin kuluessa läheisestä kontaktista SARS-CoV-2-infektiota sairastavan henkilön kanssa (ks. kohta 5.1).

Väliin jäänyt annos

Annoksen unohtuessa potilaan on otettava se mahdollisimman pian ja jatkettava normaalia annosaikataulua. Jos seuraavan annoksen ottoaika on lähellä, potilaan ei pidä ottaa väliin jäänyttä annosta, vaan ottaa seuraava annos normaalin aikataulun mukaisena aikana. Potilaan ei pidä kaksinkertaistaa annosta korvatakseen unohtamansa annoksen.

Erityisryhmät

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta. Zokovea-valmisteen käyttöä ei suositella potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Iäkkäät potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa 65-vuotiaille tai sitä vanhemmille potilaille (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Zokovea-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 12 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

Tämä lääkevalmiste voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa (ks. kohta 5.2). Tabletit on nieltävä kokonaisina veden kanssa, eikä niitä saa pureskella, murtaa tai murskata.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Raskaana olevat naiset (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

Alla luetellut lääkevalmisteet ovat esimerkkejä, eikä niitä pidetä kattavana luettelona kaikista mahdollisista lääkevalmisteista, jotka ovat vasta-aiheisia ensitreiviirin kanssa.

Lääkevalmisteet, jotka ovat erittäin riippuvaisia CYP3A:sta puhdistuman osalta ja joiden plasmapitoisuuksien kohoamiseen liittyy vakavia ja/tai hengenvaarallisia reaktioita:

- angina pectoris -lääkkeet: ranolatsiini
- rytmihäiriölääkkeet: dronaderoni, kinidiini
- syöpälääkkeet: venetoklaksi (annon aloituksen yhteydessä ja annoksen titrausvaiheen aikana potilailla, joilla on krooninen lymfaattinen leukemia / pienilymfosyyttinen lymfooma)
- kihtilääkkeet: kolkisiini (potilailla, joilla on munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta)
- antihistamiinit: terfenadiini
- psykoosilääkkeet: lurasidoni, pimotsidi, ketiapiini
- antitromboottiset lääkkeet: tikagrelori
- kardiovaskulaariset lääkevalmisteet: eplerenoni, ivabradiini
- sydämen myosiiniestäjä: mavakamteeni (potilailla, joilla on heikon CYP2C19-metaboloijan fenotyyppi tai määrittelemätön CYP2C19-fenotyyppi)
- ergot-johdannaiset: dihydroergotamiini, ergotamiini, metyyliergometriini
- ruoansulatuskanavan motiliteettiin vaikuttavat aineet: sisapridi
- immunosuppressantit: vokloporiini
- lipidejä muuntavat aineet: simvastatiini, lovastatiini, lomitapidi
- mineralokortikoidireseptorin antagonistit: finerenoni
- neuropsykiatriset aineet: karipratsiini
- opioidiantagonistit: nalokseoli
- PDE5:n estäjät: avanafiili, tadalafili, kun sitä käytetään keuhkoverenpainetaudin (PAH) hoitoon, vardenafiili
- sedatiivit/hypnotit: daridoreksanti, suun kautta otettava midatsolaami, triatsolaami

Koska ensitreiviirin puoliintumisaika on pitkä ja mekanismi on ajasta riippuvainen, entsyymiä CYP3A:ta estävä vaikutus voi säilyä 1–2 viikon ajan ensitreivihoidon jälkeen.

Lääkevalmisteet, jotka ovat voimakkaita CYP3A:n induktoreita, joiden käytön yhteydessä ensitreiviirin merkittävästi pienentyneisiin pitoisuuksiin plasmassa voi liittyä mahdollista virologisen vasteen häviämistä ja mahdollista resistenssiä:

- antibiootit: rifampisiini
- syöpälääkkeet: apalutamidi, entsalutamidi, mitotaani
- antikonvulsantit: karbamatsepiini, fenytoiini
- kystisen fibroosin transmembraanin konduktanssin säätelijän (CFTR-proteiinin) potentiaattorit: lumakaftori/ivakaftori
- rohdosvalmisteet: mäkikuisma (*Hypericum perforatum*)

Zokovea-valmisteen käyttöä ei saa aloittaa välittömästi voimakkaiden CYP3A:n induktorien käytön lopettamisen jälkeen, sillä äskettäin lopetetun CYP3A:n induktorin vaikutus häviää viiveellä (ks. kohta 4.5).

Moniammatillista lähestymistapaa (jossa on mukana lääkäreitä ja kliinisen farmakologian erikoislääkäreitä) on harkittava Zokovea-valmisteen aloittamisen asianmukaisen ajoituksen määrittämiseksi, ottaen huomioon vastikään lopetetun CYP3A:n induktorin viiveellä häviävä vaikutus ja tarve aloittaa Zokovea-hoito 72 tunnin kuluessa läheisen kontaktin jälkeen sellaisen henkilön kanssa, jolla on SARS-CoV-2-infektio (ks. kohta 4.2).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä. Raskaus on suljettava pois ennen hoidon aloittamista (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Koska ensitreiviirillä voi olla yhteisvaikutuksia CYP3A:n induktoreiden tai lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat CYP3A:n, P-gp:n tai BCRP:n substraatteja, samanaikaisesti käytettävät lääkevalmisteet on arvioitava huolellisesti Zokovea-valmistetta määrättäessä (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Yliherkkyysoireet

Ensitreiviirin käytön yhteydessä on raportoitu anafylaksiaa ja anafylaktista sokkia (ks. kohta 4.8). Jos kliinisesti merkittävien anafylaksian oireita ja löydöksiä ilmenee, hoito on välittömästi keskeytettävä ja asianmukainen lääkitys ja/tai tukihoito on aloitettava.

Vaikea maksan vajaatoiminta

Farmakokineettisiä ja kliinisiä tietoja ei ole saatavilla potilaista, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta. Siksi Zokovea-valmisteen käyttöä ei suositella potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Natrium

Ensitreiviiritabletit sisältävät alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli niiden voidaan sanoa olevan ”natriumittomia”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset ensitreiviiriin

Ensitreiviiri on CYP3A:n, P-gp:n ja BCRP:n substraatti.

CYP:n induktio

Voimakas CYP3A:n induktori karbamatsapiini (100 mg kahdesti päivässä [päivät 1–3], 200 mg kahdesti päivässä [päivät 4–6] ja 300 mg kahdesti päivässä [päivät 7–18]) pienensi ensitrelviirin AUC-arvoa 46 %:lla.

Kohtalaisen induktorin vaikutuksen odotetaan olevan pienempi, mutta kliinisesti merkityksellistä vaikutusta ei voida sulkea pois.

Ensitrelviirin samanaikainen käyttö CYP3A:ta indusoivien lääkevalmisteiden kanssa saattaa näin ollen pienentää ensitrelviirin pitoisuutta plasmassa ja heikentää sen terapeuttista vaikutusta.

Voimakkaiden CYP3A:n induktoreiden samanaikainen käyttö ensitrelviirin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3) ja kohtalaisten CYP3A:n induktoreiden samanaikaista käyttöä ensitrelviirin kanssa ei suositella, mutta jos se on tarpeen, lääkemääräyksen kirjoittajan on oltava tietoinen siitä, että tämä voi johtaa ensitrelviirialtistuksen pienentymiseen ja virologisen vasteen mahdolliseen menetykseen.

CYP:n esto

Voimakas CYP3A:n estäjä, itrakonatsoli (200 mg kahdesti päivässä 1. päivänä ja sitten 200 mg kerran päivässä) suurensi ensitrelviirin AUC-arvon 1,31-kertaiseksi. Tätä ei pidetä kliinisesti merkityksellisenä, ja ensitrelviiriä voidaan käyttää CYP3A:n estäjien kanssa. Koska itrakonatsoli on myös P-gp:n ja BCRP:n estäjä, ensitrelviiriä voidaan käyttää myös näiden kuljettajaproteiinien estäjien kanssa.

Ensitrelviirin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Ensitrelviiri on voimakas CYP3A4:n estäjä.

CYP3A4:n substraattit

Zokovea on voimakas CYP3A:n estäjä, sillä ensitrelviiri 375/125 mg suurensi midatsolaamin $C_{\max}$ -pitoisuutta 2,80-kertaiseksi ja AUC-arvoa 6,77-kertaiseksi ja lisää pääasiassa CYP3A:n kautta metaboloituvien lääkevalmisteiden pitoisuuksia plasmassa. Ensitrelviirin käyttö samanaikaisesti CYP3A:sta puhdistuman osalta voimakkaasti riippuvaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden plasmapitoisuuksien kohoamiseen liittyy vakavia ja/tai hengenvaarallisia tapahtumia, on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Muiden CYP3A:n substraattien samanaikaista käyttöä, jotka voivat johtaa mahdollisesti merkittäviin yhteisvaikutuksiin (ks. taulukko 1), voidaan harkita vain, jos niiden hyödyt ovat riskejä suuremmat.

P-glykoproteiinin substraattit

Ensitrelviiri (500 mg:n kerta-annos) suurensi P-gp:n substraatin, digoksiinin, $C_{\max}$ -arvoa 2,17-kertaisesti ja $AUC_{0-\infty}$ -arvoa 1,31-kertaisesti, joten ensitrelviiri on P-gp:n estäjä. On noudatettava varovaisuutta, jos samanaikaisesti käytetään herkkiä P-gp:n substraatteja, joilla on kapea terapeuttinen indeksi (esim. digoksiini, dabigatraani). Lääkkeiden turvallisuutta ja tehoa on seurattava tarkasti, ja annosta voidaan muuttaa vastaavasti.

BCRP:n substraattit

Ensitrelviiri (500 mg:n kerta-annos) suurensi BCRP:n substraatin, rosuvastatiinin, $C_{\max}$ -arvoa 1,97-kertaisesti ja $AUC_{0-\infty}$ -arvoa 1,65-kertaisesti, joten ensitrelviiri on BCRP:n estäjä. Varovaisuutta on noudatettava, jos samanaikaisesti käytetään herkkiä BCRP:n substraatteja, joilla on kapea terapeuttinen indeksi.

OAT3:n substraattit

In vitro -tutkimusten perusteella on mahdollista, että ensitrelviiri kliinisesti merkittävänä pitoisuuksina estää OAT3:n toimintaa. *In vivo* -tutkimusta ei ole tehty. Varovaisuutta on noudatettava, kun OAT3:n substraatteja, joiden terapeuttinen indeksi on kapea (esim. metotreksaatti), annetaan samanaikaisesti.

Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet

Ensitrelviirin kliinisen annoksen vaikutusta suun kautta otettavien yhdistelmäehkäisyvalmisteiden (etinyyliestradioli ja drospirenoni) farmakokinetiikkaan on tutkittu. Ensitrelviiri ei vaikuttanut

etinyyliestradiolin farmakokinetiikkaan ja lisäsi drospirenonin AUC-arvoa 1,81-kertaiseksi. Tätä ei pidetä kliinisesti merkityksellisenä.

Kortikosteroidit

Ensitrelviirin (750 mg 1. päivänä ja 250 mg päivinä 2–5) vaikutusta deksametasonin ja prednisolonin (molemmat ovat CYP3A4:n substraatteja) farmakokinetiikkaan on tutkittu. Deksametasonialtistus suureni, kun sitä annettiin samanaikaisesti ensitrelviirin kanssa, ja tämä vaikutus pieneni ajan myötä viimeisen ensitrelviiriannoksen jälkeen. Deksametasonin C_{max} -pitoisuus 5. päivänä suureni 1,47-kertaiseksi ja AUC_{0-inf} -arvo 3,47-kertaiseksi, 9. päivänä nämä suurenivat 1,24-kertaiseksi ja 2,38-kertaiseksi ja 14. päivänä (10. päivä viimeisen ensitrelviiriannoksen jälkeen) 1,17-kertaiseksi ja 1,58-kertaiseksi verrattuna pelkkään deksametasonin kerta-annoksen antoon. Varovaisuutta suositellaan, jos potilasta hoidetaan samanaikaisesti deksametasonilla. Ensitrelviirillä ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta prednisolonin farmakokinetiikkaan.

CYP2B6:n, CYP2C8:n, CYP2C9:n tai CYP2C19:n substraattit

Ensitrelviirillä tehdyissä *in vitro* -tutkimuksissa havaittiin estäviä vaikutuksia CYP2C8:aan ja induktiivisia vaikutuksia CYP2B6:een, CYP2C8:aan, CYP2C9:ään ja CYP2C19:ään. *In vivo* -tutkimuksia ei ole tehty. Ensitrelviiri saattaa vähentää CYP2B6:n (esim. bupropioni), CYP2C9:n (esim. S-varfariini) ja CYP2C19:n (esim. omepratsoli) substraattien altistusta. Lisäksi ensitrelviiri voi joko lisätä tai vähentää CYP2C8:n substraattien (esim. repaglinidi) altistusta.

Taulukossa 1 luetellut lääkevalmisteet on tarkoitettu ohjeelliseksi luetteloksi, jota ei tule pitää kattavana luettelona kaikista mahdollisista lääkevalmisteista, jotka ovat vasta-aiheisia tai joilla voi olla yhteisvaikutuksia ensitrelviirin kanssa.

Taulukko 1. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkevalmisteluokka	Lääkevalmisteet luokan sisällä (AUC-arvon muutos, C_{max}- pitoisuuden muutos)	Kliiniset kommentit
Alfa ₁ - adrenoreseptoriantagonisti	↑ Alfutsosiini	Samanaikaista käyttöä ensitrelviirin kanssa ei suositella, koska alfutsosiinipitoisuudet veressä saattavat suurentua.
Alfa- adrenoreseptoriantagonisti	↑ Silodosiini	Samanaikaista käyttöä ensitrelviirin kanssa ei suositella, koska silodosiinipitoisuudet veressä saattavat suurentua.
Kipulääkkeet (narkootiset)	↑ Buprenorfiini ↑ Fentanyyli ↑ Metadoni ↑ Oksikodoni	Ensitrelviiri estää CYP3A:ta, joten samanaikaisen käytön odotetaan suurentavan näiden narkootisten kipulääkkeiden pitoisuuksia plasmassa. Jos samanaikainen käyttö ensitrelviirin kanssa on tarpeen, näiden narkootisten kipulääkkeiden annoksen pienentäminen on harkittava ja terapeuttisia vaikutuksia ja haittavaikutuksia (mukaan lukien hengityslama) on seurattava tarkasti. Katso lisätietoja kunkin lääkevalmisteen valmisteyhteenvedosta.
Angina pectoris -lääkkeet	↑ Ranolatsiini	Samanaikainen käyttö todennäköisesti suurentaa ranolatsiinipitoisuutta plasmassa, joten se on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Rytmihäiriölääkkeet	↑ Dronedaroni ↑ Kinidiini	Samanaikainen käyttö todennäköisesti suurentaa dronedaronin ja kinidiinin pitoisuuksia plasmassa, joten se on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
	↑ Disopyramidi	Ensitrelviiri saattaa suurentaa disopyramidipitoisuutta plasmassa, mikä voi lisätä haittatapahtumien, kuten sydämen rytmihäiriöiden, riskiä. Varovaisuutta on noudatettava ja disopyramidin terapeuttisen pitoisuuden seuranta suositellaan, jos se on mahdollista.
Antibiootit	↑ Erytromysiini	Ensitrelviiri estää CYP3A:ta, joten samanaikaisen käytön odotetaan suurentavan erytromysiinipitoisuutta plasmassa. Terapeuttisten vaikutusten ja haittavaikutusten huolellista seuranta suositellaan, kun erytromysiiniä annetaan samanaikaisesti ensitrelviirin kanssa.

Taulukko 1. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkevalmisteluokka	Lääkevalmisteet luokan sisällä (AUC-arvon muutos, C_{max}- pitoisuuden muutos)	Kliiniset kommentit
Syöpälääkkeet	↑ Apalutamidi	Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista, koska se voi johtaa ensitreiviin virologisen vasteen häviämiseen, sillä apalutamidi on kohtalainen tai voimakas CYP3A4:n induktori (ks. kohta 4.3). Lisäksi ensitreivi voi suurentaa apalutamidipitoisuutta plamassa, mikä mahdollisesti voi johtaa vakaviin haittatapahtumiin, kuten kouristuskohauksiin.
	↑ Neratinibi	Ensitreivi voi suurentaa neratinibipitoisuutta plasmassa. Näin ollen neratinibin ja ensitreivin samanaikaista antoa ei suositella. Katso lisätietoja neratinibin valmisteyhteenvedosta.
	Entsalutamidi	Entsalutamidi on voimakas CYP3A4:n induktori, ja samanaikainen käyttö on vasta-aiheista, koska se voi johtaa virologisen vasteen häviämiseen (ks. kohta 4.3).
Syöpälääkkeet	↑ Aksitinibi ↑ Bortetsonibi ↑ Bosutinibi ↑ Kabatsitakseli ↑ Kritsotinibi ↑ Dasatinibi ↑ Dosetakseli ↑ Erlotinibi ↑ Gefitinibi ↑ Imatinibi ↑ Irinotekaani ↑ Lapatinibi ↑ Nilotinibi ↑ Panobinostaatti ↑ Ponatinibi ↑ Ruksolitinibi ↑ Sunitinibi ↑ Temsirolimuusi	Ensitreivi voi suurentaa pitoisuuksia plasmassa, mikä voi johtaa haittatapahtumien lisääntymiseen. Katso lisätietoja kunkin lääkevalmisteen valmisteyhteenvedosta.
	Mitotaani	Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista, koska se voi johtaa virologisen vasteen häviämiseen (ks. kohta 4.3).

Taulukko 1. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkevalmisteluokka	Lääkevalmisteet luokan sisällä (AUC-arvon muutos, C_{max}- pitoisuuden muutos)	Kliiniset kommentit
	↑ Ibrutinibi	Ibrutinibipitoisuudet plasmassa saattavat nousta ensitrelviirin aiheuttaman CYP3A:n eston vuoksi, mikä voi lisätä toksisuusriskiä, mukaan lukien tuumorilyysioireyhtymän riskiä. Ibrutinibin ja ensitrelviirin samanaikaista käyttöä on vältettävä. Jos hyödyn katsotaan ylittävän riskit ja ensitrelviiria on käytettävä, ibrutinibiannosta on pienennettävä 140 mg:aan ja potilasta on seurattava tarkasti toksisuuden varalta.
	↑ Venetoklaksi	Pitoisuudet plasmassa saattavat nousta ensitrelviirin aiheuttaman CYP3A:n eston vuoksi, mikä johtaa tuumorilyysioireyhtymän suurentuneeseen riskiin annon aloittamisen ja titrausvaiheen aikana, joten samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Potilaille, jotka ovat läpikäyneet annoksen titrausvaiheen ja saavat vakaata päivittäistä venetoklaksiannosta, venetoklaksiannosta pienennetään enintään 100 mg:aan (tai vähintään 75 %:lla, jos annosta on jo muutettu muista syistä), kun sitä käytetään voimakkaiden CYP3A:n estäjien kanssa.
	↑ Ivosidenibi	Ensitrelviiri voi suurentaa ivosidenibin pitoisuuksia plasmassa, mikä voi suurentaa toksisuusriskiä, mukaan lukien vakavien haittatapahtumien, kuten QT-ajan pitenemisen riskiä. Ivosidenibi on myös CYP3A:n induktori, mikä voi pienentää ensitrelviirialtistusta ja voi johtaa mahdolliseen virologisen vasteen häviämiseen. Samanaikaista antoa tulee välttää (katso lisätietoja ivosidenibin valmisteyhteenvedosta).
	↑ Vinkristiini ↑ Vinblastiini	Pitoisuudet plasmassa voivat nousta samanaikaisessa annossa ensitrelviirin kanssa, mikä voi johtaa haittatapahtumien yleistymiseen.

Taulukko 1. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkevalmisteluokka	Lääkevalmisteet luokan sisällä (AUC-arvon muutos, C_{max}- pitoisuuden muutos)	Kliiniset kommentit
Antikoagulantit	↑ Apiksabaani	P-gp:tä ja voimakkaasti CYP3A4:ää estävät lääkeaineet suurentavat apiksabaanipitoisuutta veressä ja lisäävät verenvuotoriskiä. Annossuositukset apiksabaanin ja ensitreiviirin samanaikaiseen antoon riippuvat apiksabaaniannoksesta. Jos apiksabaaniannos on 5 mg tai 10 mg kahdesti päivässä, apiksabaaniannosta pienennetään 50 %. Jos potilas käyttää jo apiksabaania 2,5 mg kahdesti päivässä, on vältettävä samanaikaista antoa ensitreiviirin kanssa.
	↑ Silostatsoli	Silostatsolipitoisuus plasmassa voi nousta, koska ensitreiviiri estää CYP3A:ta. Silostatsoliannoksen muuttaminen on suositeltavaa. Katso lisätietoja silostatsolin valmisteyhteenvedosta.
	↑ Varfariini	Antikoagulaatioparametreja on suositeltavaa seurata, kun varfariinia annetaan samanaikaisesti ensitreiviirin kanssa.
	↑ Dabigatraani	Samanaikaisen ensitreiviirin käytön odotetaan suurentavan dabigatraanipitoisuutta (johtuen P-gp:n estosta), mikä lisää verenvuotoriskiä. Dabigatraaniannosta on pienennettävä tai samanaikaista käyttöä vältettävä.
	↑ Rivaroksabaani	CYP3A:n ja P-gp:n esto johtaa rivaroksabaanipitoisuuksien nousuun plasmassa ja farmakodynaamisiin vaikutuksiin, mikä voi lisätä verenvuotoriskiä. Siksi ensitreiviirin käyttöä ei suositella potilaille, jotka saavat rivaroksabaania.
Antikonvulsantit	↑ Karbamatsepiini	Karbamatsepiini pienentää ensitreiviirin AUC-arvoa enintään 46 % ja C _{max} -pitoisuutta enintään 38 %. Karbamatsepiini on voimakas CYP3A4:n induktori, ja samanaikainen käyttö on vasta-aiheista, koska se voi johtaa virologisen vasteen häviämiseen (ks. kohta 4.3).
	Fenytoiini	Fenytoiini on voimakas CYP3A4:n induktori, ja samanaikainen käyttö on vasta-aiheista, koska se voi johtaa virologisen vasteen häviämiseen (ks. kohta 4.3).

Taulukko 1. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkevalmisteluokka	Lääkevalmisteet luokan sisällä (AUC-arvon muutos, C_{max}- pitoisuuden muutos)	Kliiniset kommentit
	Fenobarbitaali Primidoni	Fenobarbitaali ja primidoni ovat kohtalaisia CYP3A4:n induktoreita, ja niiden samanaikainen käyttö voi johtaa ensitrelviirialtistuksen pienenemiseen ja mahdolliseen virologisen vasteen häviämiseen.
Sienilääkkeet	↑ Itrakonatsoli	Itrakonatsoli on voimakas CYP3A4:n induktori ja se suurentaa ensitrelviirin AUC-arvoa 31 % ja C _{max} -pitoisuutta 24 %. Tätä ei pidetä kliinisesti merkityksellisenä. Ensitrelviiri estää CYP3A:ta, joten samanaikaisen käytön odotetaan suurentavan itrakonatsolipitoisuutta plasmassa. Terapeuttisten vaikutusten ja haittavaikutusten huolellista seuranta suositellaan, kun itrakonatsolia annetaan samanaikaisesti ensitrelviirin kanssa.
Kihtilääkkeet	↑ Kolkisiini	CYP3A4:n estymisen vuoksi kolkisiinipitoisuuksien odotetaan suurentuvan, kun sitä annetaan samanaikaisesti ensitrelviirin kanssa. Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta, koska vakavat ja/tai hengenvaaralliset reaktiot voivat olla mahdollisia (ks. kohta 4.3). Jos potilaan munuaisten toiminta on normaali, katso kolkisiinin valmisteyhtenveto.
Antihistamiini	↑ Terfenadiini	Terfenadiinipitoisuudet plasmassa nousevat, mikä lisää tämän aineen aiheuttamien vakavien rytmihäiriöiden riskiä. Näin ollen samanaikainen käyttö ensitrelviirin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Mykobakteerilääkkeet	Rifampisiini	Rifampisiini on voimakas CYP3A4:n induktori, ja samanaikainen käyttö on vasta-aiheista, koska se voi johtaa virologisen vasteen häviämiseen (ks. kohta 4.3).
	↑ Rifabutiini	Rifabutiinialtistuksen odotetaan suurenevan, koska ensitrelviiri estää CYP3A:ta.
Psykoosilääkkeet	↑ Lurasidoni ↑ Pimotsidi ↑ Ketapiiini	Samanaikainen käyttö johtaa todennäköisesti lurasidonin, pimotsidin, ketapiiinin pitoisuuksien suurenemiseen plasmassa ja on siten vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Taulukko 1. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkevalmisteluokka	Lääkevalmisteet luokan sisällä (AUC-arvon muutos, C_{max}- pitoisuuden muutos)	Kliiniset kommentit
Psykoosilääkkeet	↑ Aripipratsoli	Aripipratsoliannoksen muuttaminen on suositeltavaa, koska ensitreiviirin odotetaan suurentavan aripipratsolipitoisuuksia plasmassa. Tämä johtuu CYP3A:n estymisestä. Katso lisätietoja aripipratsolin valmisteyhteenvedoista.
	↑ Haloperidoli	Ensitreiviiri estää CYP3A:ta, joten samanaikaisen käytön odotetaan suurentavan haloperidolipitoisuuksia plasmassa.
Antitromboottiset lääkkeet	↑ Tikagrelori	Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Beeta-adrenergisten reseptorien agonistit (pitkävaikutteiset)	↑ Salmeteroli	Ensitreiviiri estää CYP3A:ta, ja samanaikaisen käytön odotetaan huomattavasti suurentavan salmeterolipitoisuutta plasmassa, mikä lisää salmeteroliin liittyvien kardiovaskulaaristen haittatapahtumien, kuten QT-ajan pidentymisen, sydämentykytyksen ja sinustakykardian, riskiä. Näin ollen samanaikaista käyttöä ensitreiviirin kanssa on vältettävä.
Kalsiumkanavan salpaajat	↑ Amlodipiini ↑ Felodipiini ↑ Nifedipiini ↑ Verapamiili	Ensitreiviiri estää CYP3A:ta, joten samanaikaisen käytön odotetaan suurentavan kalsiumkanavan salpaajien pitoisuuksia plasmassa. Jos näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti, potilaita on samanaikaisen käytön aikana seurattava huolellisesti terapeuttisten vaikutusten ja haittavaikutusten osalta. Katso lisätietoja yksittäisten kalsiumkanavan salpaajien valmisteyhteenvedoista.
Sydänglykosidit	↑ Digoksiini (31 %, 117 %)	Tämä yhteisvaikutus johtuu siitä, että ensitreiviiri muuttaa P-gp-välitteistä digoksiinin poistumista elimistöstä. Digoksiinipitoisuutta on mahdollisuuksien mukaan seurattava, kuten myös digoksiinin turvallisuutta ja tehoa.
Kardiovaskulaariset lääkkeet	↑ Eplerenoni ↑ Ivabradiini	Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
	↑ Guanfasiini	Ensitreiviiri estää CYP3A:ta, joten samanaikaisen käytön odotetaan suurentavan guanfasiinipitoisuutta plasmassa. Annoksen muuttaminen on suositeltavaa; katso guanfasiinin valmisteyhteenvedo.

Taulukko 1. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkevalmisteluokka	Lääkevalmisteet luokan sisällä (AUC-arvon muutos, C_{max}- pitoisuuden muutos)	Kliiniset kommentit
	↑ Mavakamteeni	Samanaikainen käyttö potilaille, joilla on heikon CYP2C19-metaboloijan fenotyyppi tai määrittelemätön CYP2C19-fenotyyppi, on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
	↑ Riosiguaatti	Pitoisuudet plasmassa saattavat nousta, koska ensitrelviiri estää CYP3A:ta ja P-gp:tä. Riosiguaatin ja ensitrelviirin samanaikaista käyttöä ei suositella.
Kortikosteroidit	↑ Budesonidi ↑ Siklesonidi ↑ Deksametasoni (247 %, 47 %) ↑ Metyyliiprednisoloni	Ensitrelviiri estää CYP3A:ta ja suurentaa deksametasonipitoisuuksia plasmassa. Sen odotetaan myös suurentavan budesonidin, siklesonidin ja metyyliiprednisolonin pitoisuuksia plasmassa. Varovaisuutta suositellaan, jos valmisteita käytetään samanaikaisesti; katso yksittäisten valmisteiden valmisteyhteenvedot.
Kystisen fibroosin transmembraanin konduktanssin säätelijän (CFTR-proteiinin) potentiaattorit	Lumakaftori/ivakaftori	Lumakaftori/ivakaftori on voimakas CYP3A4:n induktori, ja samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Taudinkulkua muuttavat reumalääkkeet	↑ Metotreksaatti	Ensitrelviiri voi estää OAT3:a, joten samanaikaisen käytön odotetaan suurentavan metotreksaattipitoisuutta plasmassa. Varovaisuutta on noudatettava, jos annetaan samanaikaista hoitoa.
Dopamiiniagonistit	↑ Bromokriptiini	Ensitrelviiri estää CYP3A:ta, joten samanaikaisen käytön odotetaan suurentavan bromokriptiinipitoisuutta plasmassa.
Ergot-johdannaiset	↑ Dihydroergotamiini ↑ Ergotamiini ↑ Metyyliergometriini	Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista mahdollisen akuutin torajyvätöksisuuden vuoksi, jolle on tunnusomaista vasospasmi ja raajojen sekä muiden kudosten iskemia, mukaan lukien keskushermosto (ks. kohta 4.3).
Ruoansulatuselimistöön vaikuttavat lääkkeet	↑ Aprepitanti ↑ Loperamidi	Ensitrelviiri estää CYP3A:ta, joten samanaikaisen käytön odotetaan suurentavan aprepitantin ja loperamidin pitoisuuksia plasmassa.

Taulukko 1. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkevalmisteluokka	Lääkevalmisteet luokan sisällä (AUC-arvon muutos, C_{max}- pitoisuuden muutos)	Kliiniset kommentit
Ruoansulatuskanavan motiliteettiin vaikuttava aine	↑ Sisapridi	Ensitreiviiri voi suurentaa sisapridipitoisuutta plasmassa, mikä lisää tämän lääkkeen aiheuttamien vakavien rytmihäiriöiden riskiä, joten samanaikainen käyttö ensitreiviirin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Rohdosvalmisteet (masennuksen hoitoon)	Mäkikuisma	Mäkikuismaa (<i>Hypericum perforatum</i>) sisältävien rohdosvalmisteiden samanaikainen käyttö on vasta-aiheista ensitreiviirin pitoisuuksien plasmassa pienenemisen ja sen kliinisten vaikutusten heikentymisen riskin vuoksi (ks. kohta 4.3).
HIV CCR5-antagonisti	↑ Maraviroki	Ensitreiviirin odotetaan suurentavan maravirokipitoisuutta plasmassa CYP3A:n eston vuoksi. Katso lisätietoja maravirokin valmisteyhteenvedosta.
HIV:n ei- nukleosidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät	Efavirentsi Etraviriini	Efavirentsi ja etraviriini ovat kohtalaisia CYP3A4:n induktoreita, ja niiden samanaikainen käyttö voi johtaa ensitreiviirialtistuksen pienenemiseen ja mahdolliseen virologisen vasteen häviämiseen.
HMG-CoA-reduktaasin estäjät (statiinit)	↑ Lovastatiini ↑ Simvastatiini	Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
	↑ Atorvastatiini	Ensitreiviiri estää CYP3A:ta, joten samanaikaisen käytön odotetaan suurentavan atorvastatiinipitoisuutta plasmassa (katso atorvastatiinin valmisteyhteenvedo).
	↑ Rosuvastatiini (65 %, 97 %)	Ensitreiviiri estää BCRP:tä, mikä johtaa rosuvastatiinipitoisuuden nousuun plasmassa (katso rosuvastatiinin valmisteyhteenvedo).
Hyperparatyreoosin hoidot	↑ Sinakalseetti	Ensitreiviiri estää CYP3A:ta, joten samanaikaisen käytön odotetaan suurentavan sinakalseettipitoisuutta plasmassa. Annoksen muuttaminen voi olla tarpeen.
Immunosuppressantit	↑ Voklosporiini	Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista mahdollisen akuutin ja/tai kroonisen munuaistoksisuuden vuoksi (ks. kohta 4.3).

Taulukko 1. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkevalmisteluokka	Lääkevalmisteet luokan sisällä (AUC-arvon muutos, C_{max}- pitoisuuden muutos)	Kliiniset kommentit
	Kalsineuriinin estäjät: ↑ Siklosporiini ↑ Takrolimuusi	Ensitrelviiri estää CYP3A:ta, joten samanaikaisen käytön odotetaan suurentavan siklosporiinin ja takrolimuusin pitoisuuksia plasmassa. Tätä samanaikaista käyttöä voidaan harkita vain, jos immunosuppressanttipitoisuuksia veressä seurataan tarkasti ja säännöllisesti, jotta immunosuppressantin annosta voidaan pienentää viimeisimpien hoitosuositusten mukaisesti ja jotta voidaan välttää liika-altistus ja siitä aiheutuva immunosuppressantin aiheuttamien vakavien haittavaikutusten lisääntyminen. On tärkeää, että tarkkaa ja säännöllistä seurantaa suoritetaan sekä ensitrelviirin kanssa tapahtuvan samanaikaisen käytön aikana että ensitrelviirihoidon päättymisen jälkeen.
	↑ Everolimuusi ↑ Sirolimuusi	Ensitrelviiri estää CYP3A:ta, joten samanaikaisen käytön odotetaan suurentavan everolimuusin ja sirolimuusin pitoisuuksia plasmassa. Tätä samanaikaista käyttöä voidaan harkita vain, jos immunosuppressanttipitoisuuksia veressä seurataan tarkasti ja säännöllisesti, jotta immunosuppressantin annosta voidaan pienentää viimeisimpien hoitosuositusten mukaisesti ja jotta voidaan välttää liika-altistus ja siitä aiheutuva immunosuppressantin aiheuttamien vakavien haittavaikutusten lisääntyminen. On tärkeää, että tarkkaa ja säännöllistä seurantaa suoritetaan sekä ensitrelviirin kanssa tapahtuvan samanaikaisen käytön aikana että ensitrelviirihoidon päättymisen jälkeen.
Januskinaasin (JAK) estäjät	↑ Tofasitinibi	Ensitrelviiri estää CYP3A:ta, joten samanaikaisen käytön odotetaan suurentavan tofasitinibin pitoisuuksia plasmassa. Tofasitinibiannoksen muuttaminen on suositeltavaa. Katso lisätietoja tofasitinibin valmisteyhteenvedosta.

Taulukko 1. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkevalmisteluokka	Lääkevalmisteet luokan sisällä (AUC-arvon muutos, C_{max}- pitoisuuden muutos)	Kliiniset kommentit
Mikrosomaalisen triglyseridikuljettajaproteiinin (MTP:n) estäjät	↑ Lomitapidi	Ensitreiviiri estää CYP3A:ta, joten samanaikaisen käytön odotetaan suurentavan lomitapidipitoisuuksia plasmassa. Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista mahdollisten maksatoksisuuksien vuoksi (ks. kohta 4.3).
Migreenilääkkeet	↑ Eletriptaani	Ensitreiviiri estää CYP3A:ta, joten samanaikaisen käytön odotetaan suurentavan eletriptaanipitoisuutta plasmassa. Ensitreiviiriä ei pidä käyttää eletriptaenin kanssa.
Mineralokortikoidireseptorin salpaajat	↑ Finerenoni	Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista mahdollisten vakavien haittavaikutusten, kuten hyperkalemian, hypotension ja hyponatremian, vuoksi (ks. kohta 4.3).
Neuropsykiatriset aineet	↑ Karipratsiini	Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista, koska se suurentaa karipratsiinin ja sen aktiivisten metaboliittien altistusta plasmassa (ks. kohta 4.3).
Opioidiantagonistit	↑ Naloksegoli	Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista siitä mahdollisesti aiheutuvien opioidivieroitusoireiden vuoksi (ks. kohta 4.3).
PDE5:n estäjät keuhkoverenpainetaudin hoitoon	↑ Tadalafiili	Ensitreiviiri estää CYP3A:ta, joten tadalafiilipitoisuuden plasmassa odotetaan suurenevan. Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
PDE5:n estäjät erektiohäiriön hoitoon	↑ Avanafiili ↑ Sildenafilfiili ↑ Tadalafiili ↑ Vardenafiili	Ensitreiviiri estää CYP3A:ta, joten samanaikaisen käytön odotetaan suurentavan avanafiilin, sildenafilfiilin, tadalafiilin ja vardenafiilin pitoisuuksia plasmassa. Samanaikainen anto avanafiilin ja vardenafiilin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Sedatiivit	↑ Triatsolaami	Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Sedatiivit/hypnotit	↑ Daridoreksantti	Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
	↑ Tsopikloni	Ensitreiviiri estää CYP3A:ta, joten samanaikaisen käytön odotetaan suurentavan tsopiklonipitoisuutta plasmassa. Annoksen muuttaminen voi olla tarpeen.

Taulukko 1. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkevalmisteluokka	Lääkevalmisteet luokan sisällä (AUC-arvon muutos, C_{max}- pitoisuuden muutos)	Kliiniset kommentit
	↑ Suun kautta otettava midatsolaami (577 %, 180 %)	Ensitreiviiri estää CYP3A:ta, joten samanaikainen käyttö suurentaa midatsolaamipitoisuutta plasmassa. Samanaikainen käyttö suun kautta otettavan midatsolaamin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Varovaisuutta on noudatettava samanaikaisessa annossa parenteraalisen midatsolaamin kanssa.
Selektiiviset vasopressiinin V2 -reseptorin antagonistit	↑ Tolvaptaani	Ensitreiviiri estää CYP3A:ta, joten samanaikaisen käytön odotetaan suurentavan tolvaptaanipitoisuuksia plasmassa. Potilaiden tolvaptaaniannosten pienentämistä suositellaan. Katso lisätietoja tolvaptaanin valmisteyhteenvedosta.
Urologiset lääkkeet	↑ Oksibutyiniini	Ensitreiviiri estää CYP3A:ta, joten oksibutyiniinipitoisuuden plasmassa odotetaan suurenevan.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy miehillä ja naisilla

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä ensitreiviirihoidon aikana ja kahden viikon ajan viimeisen ensitreiviiriannoksen jälkeen (ks. kohdat 5.2 ja 5.3). Raskaus on suljettava pois ennen hoidon aloittamista.

Raskaus

Ensitreiviirin käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa on vain vähän tietoja. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Ensitreiviirin käyttö raskauden aikana on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Imetys

Ei tiedetä, erittykö ensitreiviiri ihmisillä äidinmaitoon. Rotilla suoritettu prekliininen tutkimus on osoittanut, että ensitreiviiri erittyy maitoon (ks. kohta 5.3). Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois. Tämän vuoksi imetystä ei suositella hoidon aikana eikä kahteen viikkoon viimeisen ensitreiviiriannoksen jälkeen (ks. kohta 5.2).

Hedelmällisyys

Ensitreiviirin vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu. Eläinkokeista saatujen tietojen perusteella ei ole näyttöä siitä, että ensitreiviiri vaikuttaisi urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Zokovea-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät haittavaikutukset ovat hypertriglyseridemia (5,4 %), päänsärky (2,7 %), ripuli (1,9 %) ja pahoinvointi (1,1 %).

Vakavimmat haittavaikutukset ovat anafylaksia ja anafylaktinen sokki (esiintyvyys tuntematon).

Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Valmisteen turvallisuusprofiili perustuu kliinisissä tutkimuksissa raportoituihin haittavaikutuksiin ja spontaaniin haittavaikutusraportointiin.

Alla olevassa taulukossa 2 esitetyt haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokan ja esiintyvyyden mukaan. Esiintyvyydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 2. Haittavaikutukset

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Esiintyvyys tuntematon*
Immuunijärjestelmä					Anafylaksia, anafylaktinen sokki
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Hypertriglyseridemia	Dyslipidemia		
Maksa ja sappi			Hyperbilirubinemia		
Hermosto		Päänsärky			
Ruoansulatuselimistö		Ripuli Pahoinvointi	Oksentelu Epämukava tunne vatsassa Dyspepsia		
Iho ja ihonalainen kudος			Ihottuma Ekseema Urtikaria Kutina	Lääkeihottuma	

*Markkinoille tulon jälkeiset tiedot

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Zokovea-valmisteelle ei ole spesifistä vastalääkettä. Yliannostustapauksessa on aloitettava yleiset elintoimintoja tukevat toimenpiteet potilaan oireiden ja löydösten perusteella.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset viruslääkkeet, proteaasineistäjät, ATC-koodi: J05AE16.

Vaikutusmekanismi

Ensitreiviiri estää selektiivisesti SARS-CoV-2 3C:n kaltaista (3CL) proteaasia, joka on SARS-CoV-2-geenin koodaaman polyproteiinin prosessoinnin kannalta essentiaalinen entsyymi. Tämä estää siten SARS-CoV-2:n replikaatiota. Ensitreiviirin puolimaksimaalinen estopitoisuus (IC₅₀) SARS-CoV-2 3CL-proteaasin aktiivisuuden osalta oli 0,0132 mikromol/l.

Antiviraalinen vaikutus

Ensitreiviirin antiviraalinen aktiivisuus SARS-CoV-2:n klinisiä isolaatteja vastaan, mukaan lukien viruskannat, joilla on mutaatioita piikkiproteiinissa, kuten alfa (B.1.1.7), beeta (B.1.351), gamma (P.1), delta (B.1.617.2), theeta (P.3), lambda (C.37), myy (B.1.621) ja omikron (B.1.1.529), määritettiin VeroE6/TMPRSS2-solujen avulla. Puolet maksimaalisesta efektiivisestä ensitreiviiripitoisuudesta (EC₅₀) SARS-CoV-2:ta vastaan oli 0,20–0,99 mikromol/l.

SARS-CoV-2:n nsp5-alueen D48G-, M49L-, P52S-, S144A- ja M49L/S144A-aminohapposubstituutioita havaittiin viruksen soluviljelysarjassa ensitreiviirin läsnä ollessa *in vitro*. Ensitreiviirin kerrannaismuutosarvot rekombinanttia SARS-CoV-2:ta vastaan, joka kantoi D48G-, M49L-, P52S-, S144A- ja M49L/S144A-substituutioita, olivat 4,3 (D48G), 17 (M49L), 3,7 (P52S), 9,2 (S144A) ja 100 (M49L/S144A).

Tutkimuksessa 2206T1331 yhteensä 51 tutkittavalla 243 tutkittavasta oli saatavilla nsp5-sekvenssitiedot annoksen jälkeen. Näillä tutkittavilla oli positiivinen PCR-määrittelyn tulos annoksen jälkeen (keskuslaboratorion määrittämänä). mITT-populaation ensitreiviiriryhmässä oli yhteensä 1 030 tutkittavaa. 19 tutkittavalla yhteensä 51 tutkittavasta havaittiin nsp5-alueella hoidon myötä syntyneitä aminohapposubstituutioita: M49L-substituutiota kymmenellä tutkittavalla, T25A-substituutiota neljällä tutkittavalla, M49I-substituutiota kolmella tutkittavalla ja P52S-substituutiota kolmella tutkittavalla (mukaan lukien yksi tutkittava, jolla oli M49L- ja T25A-substituutiot).

Ensitreiviirin kerrannaismuutosarvot SARS-CoV-2:ta kantavia T25A:ta, M49I:tä, M49L:ää ja P52S:ää vastaan olivat 14,4 (T25A), 5,3 (M49I), 17 (M49L), ja 3,7 (P52S).

Ensitreiviirihoidon myötä syntyneiden aminohapposubstituutioiden määritelmä:
Aminohapposubstituutioita on vahvistettu vähintään kolmella tutkittavalla, joilla oli hoidon myötä syntyneitä aminohapposubstituutioita, joiden mutaatiotaajuus oli $\geq 15\%$ ja $\geq 2,5$ -kertainen (suhteessa lumelääkkeeseen) niiden tutkittavien osuudessa, joilla oli hoidon myötä syntyneitä aminohapposubstituutiota, joiden mutaatiotaajuus oli $\geq 15\%$ jommassakummassa ITT-populaation ensitreiviiriryhmässä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Ensitreiviirin plasmapitoisuusalueella ei havaittu QTc-ajan pidentymistä, kun käytettiin pitoisuus-QTc-analyysiä, joka perustuu ensitreiviirin 20–2 000 mg:n kerta-annosten jälkeen saatuihin tietoihin.

Kliininen teho

Tutkimus 2206T1331

Kyseessä oli vaiheen 3 kaksoissokkoutettu, satunnaistettu, lumelääkekontrolloitu monikeskustutkimus, jossa arvioitiin ensitreiviirin tehoa ja turvallisuutta oireisen SARS-CoV-2-infektion ehkäisyssä 72 tunnin kuluessa siitä, kun tutkittava oli kohdannut oireista COVID-19-tautia sairastavan perheenjäsenensä. Tutkimus toteutettiin seuraavissa maissa: Argentiina, Japani, Etelä-Afrikka,

Yhdysvallat ja Vietnam. Tutkimukseen soveltuvat tutkittavat (vähintään 12-vuotiaat) satunnaistettiin joko ensitrelviiriryhmään tai lumelääkeryhmään (1:1).

- Ensitrelviiriryhmä:
Aloitusannoksena annettiin 375 mg 1. päivänä. Sen jälkeen ylläpitoannoksena annettiin 125 mg päivinä 2–5.
- Lumelääkeryhmä:
Vastaavaa lumelääkettä annettiin kerran päivässä 5 päivän ajan.

Yhteensä 2 387 tutkittavaa satunnaistettiin ja 2 041 tutkittavaa sisällytettiin mITT-joukkoon. mITT-joukon määritelmänä oli kaikki satunnaistetut ja annoksen saaneet tutkittavat, joilla oli vahvistettu negatiivinen SARS-CoV-2:n RT-PCR-seulonnan tulos (keskuslaboratoriossa määritetty).

Miesten prosentuaalinen osuus oli 43,3 % ensitrelviiriryhmässä ja 38,0 % lumelääkeryhmässä ja naisten prosentuaalinen osuus oli 56,7 % ensitrelviiriryhmässä ja 62,0 % lumelääkeryhmässä. 12–< 18-vuotiaiden prosentuaalinen osuus oli 6,2 % ensitrelviiriryhmässä ja 5,3 % lumelääkeryhmässä; 18–64-vuotiaiden prosentuaalinen osuus oli 84,2 % ensitrelviiriryhmässä ja 85,8 % lumelääkeryhmässä; ja vähintään 65-vuotiaiden prosentuaalinen osuus oli 9,6 % ensitrelviiriryhmässä ja 8,9 % lumelääkeryhmässä.

Oireisen COVID-19:n määritelmänä oli keskuslaboratorion vahvistama, positiivinen RT-PCR-testi ja vähintään yksi 14:stä määritetystä COVID-19:n oireesta (tai paheneminen [oireipistemäärän lisääntyminen lähtötilanteesta], jos potilaalla oli jo olemassa olevia COVID-19:n kaltaisia oireita) vähintään 48 tunnin ajan.

Ensisijainen päätetapahtuma oli niiden mITT-populaation tutkittavien suhteellinen osuus, joilla oli oireinen COVID-19 10. päivään mennessä (95 %:n luottamusväli): 2,9 % (30/1 030; 95 %:n luottamusväli: 1,97 %; 4,13 %) ensitrelviiriryhmässä ja 9,0 % (91/1 011; 95 %:n luottamusväli: 7,31 %; 10,94 %) lumelääkeryhmässä. Oireisen COVID-19:n riskisuhde tutkittavilla, jotka oli satunnaistettu saamaan ensitrelviiria, verrattuna tutkittaviin, jotka oli satunnaistettu saamaan lumelääkettä, oli 0,33 (0,22; 0,49) ($p < 0,0001$).

Korjaamattomassa deskriptiivisessä alaryhmäanalyysissä, joka oli jaoteltu maantieteellisen alueen mukaan, oireista COVID-19:ää ilmeni päivään 10 mennessä 11/266 tutkittavalla (4,1 %; 95 %:n luottamusväli: 2,08 %; 7,28 %) ensitrelviiriryhmässä ja 62/270 tutkittavalla (23,0 %; 95 %:n luottamusväli: 18,08 %; 28,45 %) lumelääkeryhmässä Japanissa, mikä vastaa riskisuhdetta 0,18 (95 %:n luottamusväli: 0,10; 0,33). Pohjois-Amerikassa oireista COVID-19:ää ilmeni päivään 10 mennessä 15/692 tutkittavalla (2,2 %; 95 %:n luottamusväli: 1,22 %; 3,55 %) ensitrelviiriryhmässä ja 25/683 tutkittavalla (3,7 %; 95 %:n luottamusväli: 2,38 %; 5,36 %) lumelääkeryhmässä, mikä vastaa riskisuhdetta 0,60 (95 %:n luottamusväli: 0,32; 1,12). Muun maailman alaryhmässä (Argentiina, Etelä-Afrikka ja Vietnam) oireista COVID-19:ää ilmeni päivään 10 mennessä 4/72 tutkittavalla (5,6 %; 95 %:n luottamusväli: 1,53 %; 13,62 %) ensitrelviiriryhmässä ja 4/58 tutkittavalla (6,9 %; 95 %:n luottamusväli: 1,91 %; 16,73 %) lumelääkeryhmässä, mikä vastaa riskisuhdetta 0,84 (95 %:n luottamusväli: 0,27; 2,61).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Zokovea-valmisteen käytöstä COVID-19:n altistuksen jälkeisenä estolääkityksenä yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Ensitrelviirin kerran päivässä suun kautta annon jälkeen, aloitusannoksen ollessa 375 mg 1. päivänä ja ylläpitoannoksen 125 mg päivinä 2–5, ensitrelviirin $C_{\max}$ -pitoisuuden geometrinen keskiarvo (CV%)

ensimmäisenä päivänä oli 19,7 (21,1 %) mikrog/ml ja AUC_{0-T} -arvon 325,0 (15,7 %) mikrog/ml. Viidentenä päivänä vastaavat arvot olivat 24,8 (13,4 %) mikrog/ml ja 475,5 (15,0 %) mikrog/ml. Mediaaniaika C_{max} -pitoisuuteen (T_{max}) oli 2,75–3,25 tuntia. Ensitreiviirin absoluuttista biologista hyöttyosuutta ei ole selvitetty.

Ruokailun vaikutus oraaliseen imeytymiseen

Kun terveet aikuiset saivat kerta-annoksena 375 mg ensitreiviiria suun kautta rasva- ja kaloripitoisen aamiaisen jälkeen, AUC -arvo suureni noin 25 % ja T_{max} -ajan mediaani viivästyi 2,50 tunnista (paastotilassa) 6,00 tuntiin (ravitus tilassa), mutta ruokailu ei vaikuttanut ensitreiviirin C_{max} -pitoisuuteen. Ensitreiviirialtistuksessa ei ollut kliinisesti merkittävää eroa paastotilan ja ravitun tilan välillä, vaikka T_{max} -aika viivästyi ravitus tilassa verrattuna paastotilaan.

Jakautuminen

Ihmisellä lääke sitoutuu seerumin proteiiniin 97,7–98,7 %:sti.

Terminaalisen eliminaatiovaiheen näennäisen jakautumistilavuuden geometrinen keskiarvo oli 13,5–20,6 l, kun suun kautta paastotilassa annettiin 20–2 000 mg:n kerta-annos ensitreiviiria (suspensiona) japanilaisille terveille, aikuisille, miespuolisille tutkittaville.

Biotransformaatio

In vitro -tutkimus osoitti, että useat CYP-entsyymit, mukaan lukien CYP3A, myötävaikuttivat ensitreiviiritriatsoli-N-desmetyylin muodostumiseen.

Kun ensitreiviiria annettiin suun kautta kerta-annoksena paastotilassa terveille aikuisille, plasmassa todettiin pääasiassa muuttumatonta ensitreiviiria. Lisäksi plasmassa havaittiin ensitreiviirin kloorattua metaboliittia. Vähäisessä määrin esiintyviä metaboliitteja havaittiin virtsassa (ensitreiviiritriatsoli-N-desmetyyli, ensitreiviiri-indatsoli-N-desmetyyli, ja tuntematon metaboliitti 1) ja ulosteessa (N-de-indatsoloitu ensitreiviirin muoto, ensitreiviiritriatsoli-N-desmetyyli, ensitreiviiri-indatsoli-N-desmetyyli, ensitreiviiri-3-indatsolinoni, ensitreiviiri-indatsoli-4-Cl ja toinen tuntematon metaboliitti 2).

Eliminaatio

Suurin osa ensitreiviirin eliminaatiosta tapahtuu sapen kautta. Jonkin verran eliminaatiota tapahtuu myös munuaisten kautta. Kun [^{14}C]-ensitreiviiria (suspensiona) annettiin suun kautta annoksena 375 mg terveille tutkittaville, noin 65 % ensitreiviiristä erittyi ulosteeseen ja 26 % virtsaan. Muuttumatonta ensitreiviiria havaittiin pääasiassa plasmassa, joka vastasi noin 90 % kokonaisradioaktiivisuudesta plasmassa.

Kun ensitreiviiria annettiin suun kautta kerran päivässä ja aloitusannos oli 375 mg 1. päivänä ja ylläpitoannos 125 mg päivinä 2–5, terminaalisen eliminaation puoliintumisajan geometrinen keskiarvo 5. päivänä oli 58 tuntia.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Terveillä vapaaehtoisilla aikuisilla ensitreiviirin farmakokinetiikka paastotilassa oli lähes lineaarista annosalueella 20–2 000 mg (suspensiona).

Erityisryhmät

Populaatiofarmakokineettisissä analyysissä ensitreiviirin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja iän (12–91-vuotiailla), sukupuolen tai rodun/etnisyyden perusteella.

Iäkkäät potilaat

Altistus iäkkäillä, vähintään 65-vuotiailla osallistujilla oli verrattavissa terveiden aikuisten osallistujien altistukseen.

Paino

Pienemmällä painolla oli taipumus liittyä suurempaan altistukseen, mutta tätä ei pidetty kliinisesti merkityksellisenä.

Pediatriset potilaat

Ensitreiviirilla ei ole tehty farmakokineettisiä tutkimuksia alle 12-vuotiailla vauvoilla tai lapsilla (ks. kohta 4.2).

Ensitreiviiria saaneiden nuorten paino vaihteli välillä 32–112 kg. Farmakokineettiset analyysit vahvistivat ensitreiviirialtistuksen nuorilla olevan verrattavissa aikuisten altistukseen.

Munuaisten vajaatoiminta

Ensitreiviirilla on tehty farmakokineettisiä tutkimuksia munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Verrattuna terveisiin kontrolleihin, joilla ei ollut munuaisten vajaatoimintaa, ensitreiviirin $C_{\max}$ -pitoisuus kohosi 1,32-kertaiseksi ja AUC_{inf} -arvo 1,44-kertaiseksi potilailla, joilla oli lievä munuaisten vajaatoiminta; 1,33- ja 1,49-kertaiseksi potilailla, joilla oli kohtalainen munuaisten vajaatoiminta; ja 1,11- ja 1,60-kertaiseksi potilailla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta.

Munuaisten vajaatoiminnalla ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta ensitreiviirin farmakokinetiikkaan (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Ensitreiviirilla on tehty farmakokineettisiä tutkimuksia potilailla, joilla oli lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta.

Verrattuna terveisiin kontrolleihin, joilla ei ollut maksan vajaatoimintaa, ensitreiviirin $C_{\max}$ -pitoisuus oli 0,89-kertainen ja AUC_{inf} -arvo 1,03-kertainen potilailla, joilla oli lievä maksan vajaatoiminta, ja vastaavasti 0,74-kertainen ja 0,87-kertainen potilailla, joilla oli kohtalainen maksan vajaatoiminta. Lievällä ja kohtalaisella maksan vajaatoiminnalla ei näin ollen ole kliinisesti merkittävää vaikutusta ensitreiviirin farmakokinetiikkaan (ks. kohta 4.2).

Ensitreiviirilla ei ole tehty farmakokineettisiä tutkimuksia potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Prekliinisten yleisten toksisuustutkimusten tulosten perusteella ensitreiviirin haittavaikutuksia ovat ravinnonkulutuksen väheneminen, erytrosyyttiparametrien lasku, tulehdukselliset muutokset useissa elimissä, verihiutaleiden määrän lasku ja oksentelu. Löydökset ovat havaittavissa 2–3 kertaa suuremmalla altistustasolla verrattuna kliinisessä käytössä olevalla annoksella saavutettavaan altistustasoon. Apinoilla tehdyssä, 2 ja 4 viikon pituisessa toksisuustutkimuksessa tulehdussolujen, pääasiassa mononukleaaristen solujen, infiltraatiota havaittiin maksan porttilaskimossa, sappirakossa, keuhkoissa/keuhkoputkessa annoksella, joka oli vähintään 8,0-kertainen verrattuna kliinisessä käytössä olevalla annoksella saavutettavaan altistustasoon.

Ensitreiviirilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

Rotilla ensitreivi ei vaikuttanut urosten ja naaraiden hedelmällisyyteen eikä alkion varhaiseen kehittymiseen annoksilla, jotka olivat enimmillään 8,2–10-kertaisia kliinisessä käytössä olevalla annoksella saavutettavaan altistustasoon nähden.

Rotilla tehdyssä alkion ja sikiön kehitystutkimuksessa ensitreivi ei aiheuttanut epämuodostumia tai alkio-/sikiökuolleisuutta enintään 6,6-kertaisella annoksella kliinisessä käytössä olevalla annoksella saavutettavaan altistustasoon nähden. Annoksella 1 000 mg/kg/vrk, joka vastaa 6,6-kertaista altistusta kliinisessä käytössä olevalla annoksella saavutettavaan altistustasoon nähden, havaittiin kuitenkin vähentynyttä ravinnon kulutusta ja alhaista painoa emoilla sekä lievää sikiöiden kasvun hidastumista ja suurta lyhyiden ylimääräisten kylkiluiden esiintyvyyttä jälkeläisillä.

Kaneilla tehdyssä alkion ja sikiön kehitystä koskevassa tutkimuksessa ensitreivirin toistuva anto organogeneesin aikana aiheutti alkio-/sikiökuolleisuutta tai epämuodostumia sekä vaikeaa toksisuutta emoille annoksilla, jotka olivat 5,0- ja 7,4-kertaiset kliinisessä käytössä olevalla annoksella saavutettavaan altistustasoon nähden. Muutokset, joita havaittiin 5,0-kertaisilla ja 7,4-kertaisilla annoksilla kliinisessä käytössä olevalla annoksella saavutettavaan altistustasoon nähden, olivat aksiaalisen luuston epämuodostumat, nikamien epämuodostumiin liittyvät muutokset, kuten rintarangan keskikohdan luuston vaihtelut ja lyhyt häntä, sekä suuret ylimääräisten kylkiluiden ja/tai ylimääräisten lannenikamien esiintyvyydet. Lisäksi emoihin kohdistuvaan toksisuuteen liittyvä keskenmeno havaittiin yhdellä emolla annoksilla, jotka vastasivat 5,0-kertaista annosta kliinisessä käytössä olevalla annoksella saavutettavaan altistustasoon nähden.

Rotilla tehdyssä, pre- ja postnataalista kehitystä ja emojen toimintakykyä arvioineessa tutkimuksessa rotilla havaittiin eloonjäämisen alentumista syntymän jälkeisenä päivänä 4, ja poikasilla havaittiin kasvun hidastumista annoksella, joka vastasi 6,6-kertaista kliinistä altistusannosta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli (E 421)
Kroscarmelloosinatrium (E 468)
Hydroksipropyyliselluloosa (E 463)
Vedetön, kolloidinen piidioksidi (E 551)
Mikrokiteinen selluloosa (E 460)
Magnesiumstearaatti (E 470b)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC/PCTFE- ja alumiinifolioläpipainopakkaukset.

Pahvikotelo, jossa on yhteensä 7 tablettia sisältävä läpipainolevy.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/26/2062/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Shionogi B.V.
Herengracht 464
Amsterdam
1017 CA
Alankomaat

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III
MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Zokovea 125 mg tabletit
ensitrelviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää ensitrelviirifumaarihappoa määrän, joka vastaa 125 mg ensitrelviiria.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti

7 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

Älä pureskele, halkaise tai murskaa.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

8. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**9. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

10. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

11. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/26/2062/001

12. ERÄNUMERO

Lot.

13. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Zokovea 125 mg tabletit

14. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

15. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zokovea 125 mg tabletit
ensitrelviiri

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Shionogi and Companyn logo

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Zokovea 125 mg tabletit ensitrelviiri

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Zokovea on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Zokovea-valmistetta
3. Miten Zokovea-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Zokovea-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Zokovea on ja mihin sitä käytetään

Zokovean sisältämä vaikuttava aine on ensitrelviiri. Tämä on lääke, joka auttaa torjumaan virusinfektioita koko kehossa. Tämä on viruslääke, jota käytetään aikuisten ja vähintään 12-vuotiaiden nuorten hoitoon estämään COVID-19-virusta sen jälkeen, kun henkilö on altistunut SARS-CoV-2:lle, eli tautia aiheuttavalle virukselle.

COVID-19:n aiheuttaa koronavirus. Zokovea pysäyttää viruksen jakautumisen soluissa, mikä puolestaan estää virusta lisääntymästä kehossa. Tämä voi auttaa kehoasi torjumaan virusinfektion ja estää sinua sairastumasta vakavaan sairauteen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Zokovea-valmistetta

Älä ota Zokovea-valmistetta

- jos olet allerginen ensitrelviirille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos olet raskaana
- jos käytät mitä tahansa seuraavista lääkkeistä, sillä niiden käyttö yhdessä Zokovea-valmisteen kanssa voi aiheuttaa vakavia tai hengenvaarallisia haittavaikutuksia tai voi vaikuttaa siihen, miten Zokovea **toimii**:
 - kinidiini, dronaderoni, ranolatsiini (epäsäännöllisen sydämen sykkeen hoitoon)
 - kolkisiini (kihdin hoitoon)
 - pimotsidi (vaikeiden tic-oireiden hoitoon)
 - lurasidoni, karipratsiini (skitsofrenian hoitoon)
 - ketiapiini (kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoitoon)
 - tikagrelori (veritulppien ehkäisyyn)
 - eplerenoni, ivabradiini, mavakamteeni (sydänongelmien hoitoon)

- dihydroergotamiini, ergotamiini, metyyliergometriini (päänsäryn hoitoon)
- vokloporiini (immuunijärjestelmän toiminnan vaimentamiseen)
- simvastatiini, lomitapidi ja lovastatiini (korkean kolesterolin hoitoon)
- finerenoni (kroonisen munuaissairauden hoitoon)
- tadalafiili (keuhkoverenpainetaudin hoitoon)
- triatsolaami, suun kautta otettava midatsolaami ja daridoreksantti (uniongelmiin hoitoon)
- venetoklaksi, apalutamidi, entsalutamidi ja mitotaani (syövän hoitoon)
- karbamatsepiini ja fenytoiini (epilepsian hoitoon)
- rifampisiini (joidenkin vakavien infektioiden hoitoon, mukaan lukien tuberkuloosi)
- lumakaftori ja ivakaftori (kystisen fibroosin hoitoon)
- mäkikuisma (*Hypericum perforatum*, rohdosvalmiste masennuksen ja ahdistuneisuuden hoitoon)
- terfenadiini (antihistamiinit)
- naloksegoli ja sisapridi (ummetuksen hoitoon)
- avanafiili ja vardenafiili (miesten erektiohäiriön hoitoon)

Varoitukset ja varotoimet

Allergiset reaktiot

Allergisia reaktioita, mukaan lukien vaikeat allergiset reaktiot (ns. anafylaksia), voi esiintyä Zokovea-valmistetta käyttävillä henkilöillä – jopa vain yhden annoksen jälkeen.

Maksasairaus

Kerro lääkärille, jos sinulla on tällä hetkellä tai on aiemmin ollut maksasairaus.

Lapset ja nuoret

Älä anna Zokovea-valmistetta alle 12-vuotiaille lapsille, koska tätä lääkevalmistetta ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Zokovea

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, mukaan lukien lääkkeitä, joita käytetään seuraavien sairauksien hoitoon:

Veri- ja sydänsairaudet (kardiovaskulaariset sairaudet)

- epätasainen sydämen syke, kuten disopyramidi
- korkea verenpaine, kuten amlodipiini, nifedipiini, felodipiini, verapamiili
- sydänongelmat, kuten guanfasiini, riosiguaatti, digoksiini
- veren kolesterolin alentaminen, kuten atorvastatiini, rosuvastatiini

Infektiotaudit

- infektiot, kuten erytromysiini, rifabutiini (antibiootit)
- sieninfektiot, kuten itrakonatsoli (sienilääkkeet)
- HIV-infektio, kuten maraviroki, efavirensi, etraviriini

Psykkiset sairaudet

- psykkiset häiriöt tai mielialahäiriöt, kuten haloperidoli, aripipratsoli
- psykoosi, kuten bromokriptiini (dopamiinireseptoriagonistit)
- stressi kuten tsopikloni, parenteraalisesti annettava midatsolaami (sedatiivit ja unilääkkeet)

Tulehdussairaudet

- tulehdus, kuten budesonidi, siklesonidi, deksametasoni, metyyliprednisoloni (steroidit ja kortikosteroidit)
- nivelreuma, nivelpsoriaasi, selkärankareuma tai haavainen paksusuolitulehdus, kuten tofasitinibi, metotreksaatti

Muut sairaudet

- vaikea kipu, kuten fentanyyli, oksikodoni, metadoni, buprenorfiini
- keuhko-ongelmat, kuten salmeteroli
- munuaissairaus, kuten sinakalseetti, tolvaptaani
- ruoansulatushäiriöt, kuten aprepitantti, loperamidi
- yliaktiivinen virtsarakko, kuten tolterodiini, oksibutyyni
- erektiohäiriö (impotenssi), kuten sildenafili, tadalafil
- syöpä, kuten dosetakseli, temsirolimuusi, gefitinibi, dasatinibi, erlotinibi, lapatinibi, bortetomibi, imatinibi, sunitinibi, bosutinibi, kabatsitaksi, kritsotinibi, panobinostaatti, ponatinibi, ruksolitinibi, aksitinibi, nilotinibi, irinotekaani, vinkristiini, vinblastiini, ibrutinibi, neratinibi
- autoimmuunisairaus tai elinsiirre, kuten siklosporiini, takrolimuusi, everolimuusi, sirolimuusi
- epilepsia (kouristuskätkätket), kuten fenobarbitaali, primidoni
- päänsärky, kuten eletriptaani
- verenohennus (antikoagulantit), kuten varfariini, apiksabaani, silostatsoli, dabigatraani, rivaroksabaani
- hyvänlaatuinen eturauhasen liikakasvu, kuten alfutsosiini, silodosiini

Kerro lääkarille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Monilla lääkkeillä on yhteisvaikutuksia ensitrelviirin kanssa. **Pidä luetteloa lääkkeistäsi**, jonka voit näyttää lääkarille ja apteekkihenkilökunnalle.

Älä aloita uuden lääkkeen käyttöä kertomatta siitä lääkarille tai apteekkihenkilökunnalle, jotta he voivat kertoa, onko Zokovea-valmisteen käyttö turvallista muiden lääkkeiden kanssa.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkarilta tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Älä käytä Zokovea-valmistetta, jos olet raskaana.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä ensitrelviirihoidon aikana ja kahden viikon ajan viimeisen ensitrelviiriannoksen jälkeen. Raskaus on suljettava pois ennen hoidon aloittamista.

Älä imetä lastasi Zokovea-hoidon aikana, eikä varotoimenpiteenä kahteen viikkoon Zokovea-hoidon lopettamisen jälkeen. Tämä johtuu siitä, että Zokovea-valmisteen käytöstä imetyksen aikana ei ole olemassa tietoa eikä tiedetä, erittykö tämä lääke äidinmaitoon.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Zokovea-valmisteella ei odoteta olevan haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Zokovea sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Zokovea-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkarilta tai apteekista, jos olet epävarma.

Kuinka paljon lääkettä otetaan

Hoito kestää 5 päivää.

Suositeltu annos on:

- päivä 1: ota 3 tablettia samaan aikaan (kokonaisannos 375 mg)
- päivät 2, 3, 4 ja 5: ota 1 tabletti päivässä (125 mg)

Miten lääke otetaan

Zokovea on otettava mahdollisimman pian ja 72 tunnin kuluessa läheisestä kanssakäymisestä henkilön kanssa, jolla on COVID-19.

Zokovea voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa:

- Niele tabletit kokonaisina veden kanssa.
- Tabletteja ei saa pureskella, halkaista tai murskata.

Jos otat enemmän Zokovea-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat liikaa Zokovea-valmistetta, soita heti lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle tai mene suoraan lähimmän sairaalan ensiapuun.

Jos unohdat ottaa Zokovea-valmistetta

Jos unohdat annoksen, ota se heti, kun muistat sen. Jos kuitenkin on lähes seuraavan annoksen ottoaika, älä ota unohtunutta annosta, vaan ota seuraava normaali annos aikataulun mukaisesti. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos lopetat Zokovea-valmisteen oton

Vaikka voisit paremmin, älä lopeta tämän lääkkeen käyttöä keskustelematta lääkärin kanssa. Lopeta kuitenkin tämän lääkkeen käyttö, jos sinulla on vakavan allergisen reaktion merkkejä, jotka on kuvattu tämän pakkausselosteen kohdassa 4.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset

Lopeta Zokovea-valmisteen käyttö ja ota **välittömästi** yhteyttä lääkäriin tai mene lähimpään päivystykseen, jos sinulle tulee jokin seuraavista oireista:

Vakavan allergisen reaktion merkit (esiintymistiheys tuntematon)

- nielemis- tai hengitysvaikeudet
- kielen, suun ja kasvojen turvotus
- kurkun ahtautumisen tunne
- käheä ääni
- kutina
- ihottuma.

Muut haittavaikutukset

Käänny lääkärin puoleen, jos huomaat minkä tahansa seuraavista haittavaikutuksista:

Yleiset (voivat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä)

- päänsärky
- ripuli
- pahoinvointi
- tiettyjen, triglyserideiksi kutsuttujen veren rasvojen (lipidien) määrän lisääntyminen veressä

Melko harvinaiset (voivat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta)

- lisääntyneet maksan tuottaman aineen (bilirubiinin) pitoisuudet veressä
- oksentelu
- epämukava tunne vatsassa (mahassa)
- ruoansulatushäiriöt (dyspepsia)
- ihottuma
- ekseema
- kutiseva ihottuma (nokkosihottuma)
- kutiseva iho (pruritus).

Harvinaiset (voivat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta)

- ihoallergia, kuten ihottuma, punoitus ja pienet koholla olevat näpyt (lääkeaineihottuma)

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Zokovea-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa tai läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Zokovea sisältää

Vaikuttava aine on ensitrelviiri. Yksi tabletti sisältää ensitrelviirifumaarihappoa määrän, joka vastaa 125 mg ensitrelviiria.

Muut apuaineet ovat mannitoli (E 421), kroscarmelloosinatrium (E 468), hydroksipropyyliselluloosa (E 463), vedetön kolloidinen piidioksidi (E 551), mikrokiteinen selluloosa (E 460) ja magnesiumstearaatti (E 470b).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Läpimitaltaan noin 9 mm:n suuruinen pyöreä, valkoinen tai vaaleankeltainen tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu yrityksen logo ja merkintä ”711” ja toiselle puolelle merkintä ”125”.

Zokovea on pakattu pahvikoteloon, jossa on yhteensä 7 tablettia sisältävä PVC/PCTFE-läpipainolevy.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>