

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Тековиримат SIGA 200 mg твърди капсули.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула съдържа тековиримат монохидрат, еквивалентен на 200 mg тековиримат (tecovirimat).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всяка капсула съдържа 31,5 mg лактоза (под формата на монохидрат) и 0,41 mg сънсет жълто (E110).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула (капсула)

Непрозрачни желатинови капсули с оранжево тяло и черно капаче, съдържащи бял до почти бял прах. Върху тялото с бяло мастило е отпечатано „SIGA“ и логото SIGA (триъгълник с извити страни и букви, разположени във вътрешността му), последвано от „®“. Върху капачето с бяло мастило е отпечатано „ST-246®“. Капсулите са с дължина 21,7 милиметра и 7,64 милиметра в диаметър.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Тековиримат SIGA е показан за лечение на следните вирусни инфекции при възрастни и при деца с телесно тегло най-малко 13 kg:

- Едра шарка
- Маймунска шарка
- Кравешка шарка

Също така Тековиримат SIGA е показан за лечение на усложнения, дължащи се на репликация на ваксинален вирус след ваксинация срещу едра шарка при възрастни и при деца с телесно тегло най-малко 13 kg (вж. точки 4.4 и 5.1).

Тековиримат SIGA трябва да се използва съгласно официалните препоръки.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Лечението с тековиримат трябва да започне възможно най-скоро след диагностициране (вж. точка 4.1).

Възрастни и деца с тегло най-малко 13 kg.
Препоръчителните дози са описани в таблица 1.

Таблица 1: Препоръчителна доза в зависимост от телесното тегло

Телесно тегло	Дозировка	Брой капсули
от 13 kg до по-малко от 25 kg	200 mg на 12 часа в продължение на 14 дни	Една капсула Тековиримат 200 mg
от 25 kg до по-малко от 40 kg	400 mg на 12 часа в продължение на 14 дни	Две капсули Тековиримат 200 mg
от 40 kg до по-малко от 120 kg	600 mg на 12 часа в продължение на 14 дни	Три капсули Тековиримат 200 mg
120 kg и повече	600 mg на 8 часа в продължение на 14 дни	Три капсули Тековиримат 200 mg

Повторно прилагане на доза в случай на повръщане

При повръщане в рамките на 30 минути след прием на тековиримат твърди капсули незабавно може да се приложи друга доза. При повръщане след повече от 30 минути след прием на тековиримат твърди капсули не трябва да се прилага допълнителна доза, а приемът трябва да продължи след 12 часа, както е обичайно.

Специални популации

Старческа възраст

Не се изисква корекция на дозата (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не се изисква корекция на дозата (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се изисква корекция на дозата (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Тековиримат не трябва да се прилага при деца с телесно тегло под 13 kg. Няма установени препоръки за дозата.

Начин на приложение

Перорално приложение.

Тековиримат твърди капсули трябва да се приема 30 минути след прием на храна с умерено или високо съдържание на мазнини (вж. точка 5.2).

За пациенти, които не могат да преглътнат Тековиримат твърди капсули, капсулите може да се отворят и съдържимото да се смеси с приблизително 30 ml течност (напр. мляко) или мека храна (напр. кисело мляко) и да се погълне в рамките на 30 минути след прием на храна (вж. точки 5.2 и 6.3).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Едновременно приложение с други лекарствени продукти

Едновременното приложение на репаглинид и тековиримат може да причини лека до умерена хипогликемия (вж. точка 4.5). При приложение на тековиримат с репаглинид трябва да се следи кръвната захар и за симптоми на хипогликемия.

Едновременното приложение на мидазолам и тековиримат може да намали ефективността на мидазолам (вж. точка 4.5). При приложение на тековиримат с мидазолам трябва да се следи ефективността на мидазолам.

Бъбречно увреждане

Тековиримат трябва да се използва внимателно при пациенти с бъбречно увреждане в тежка степен, тъй като при тази популация има ограничени клинични данни и при тях може да се наблюдават по-високи нива на несвързано лекарство и на метаболити (вж. точки 4.2 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Тековиримат трябва да се използва внимателно при пациенти с чернодробно увреждане в тежка степен, тъй като при тази популация има ограничени клинични данни и при тях може да се наблюдават по-високи нива на несвързано лекарство и на метаболити (вж. точки 4.2 и 5.2).

Популация на имунокомпрометирани лица

Безопасността и ефикасността на тековиримат не са оценени при имунокомпрометирани лица. Неклинични проучвания с използване на животински модели показват, че ефикасността на тековиримат може да е намалена при имунокомпрометирани лица. (Вижте точка 5.1).

Помощни вещества

Това лекарство съдържа лактоза. Пациентите с редки наследствени проблеми като непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Това лекарство съдържа сънсет жълто (E110). Може да причини алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефект на други лекарства върху тековиримат

Тековиримат е субстрат на UGT1A1, 1A3 и 1A4. Не се очаква едновременното приложение на тековиримат със силни инхибитори или индуктори на тези UGT да има клинично значим ефект върху експозициите на тековиримат.

Ефект на тековиримат върху други лекарствени продукти

Тековиримат и неговият метаболит M4 са индуктори на цитохром P450 (CYP)3A и CYP2B6. Едновременното приложение с тековиримат може да доведе до понижени плазмени експозиции на чувствителни субстрати на CYP3A4 или на CYP2B6, потенциално водейки до намаляване на ефектите им. Препоръчва се мониториране при едновременно приложение на тековиримат със субстрати на CYP3A4 и на CYP2B6, които имат тесен терапевтичен диапазон. Вижте таблица 3 за някои примери.

Тековиримат е слаб инхибитор на CYP2C8 и CYP2C19. Едновременното приложение с тековиримат може да доведе до повишени плазмени експозиции на чувствителни субстрати на

CYP2C8 или на CYP2C19, потенциално водейки до нарастване на нежеланите реакции. Препоръчва се мониториране при едновременно приложение на тековиримат със субстрати на CYP2C8 и на CYP2C19, които имат тесен терапевтичен диапазон. Вижте таблица 2 за някои примери.

Таблица 2: Взаимодействия и препоръки за дозиране с други лекарствени продукти

Лекарствен продукт по терапевтична област ^a	Ефект върху нивата на лекарствените продукти. Среден процент на промяна в AUC, C _{max}	Препоръка относно едновременното приложение с Тековиримат
Антидепресанти:		
Бупропион ^a (150 mg)	Понижава нивата на бупропион AUC: ↓ 15 % C _{max} : ↓ 14 %	Не се изисква корекция на дозата. Ефективността на бупропион трябва да се следи.
Антидиабетни средства:		
Репаглинид ^a (2 mg)	Репаглинид: AUC: ↑ 27 % C _{max} : ↑ 27 %	Тековиримат е слаб инхибитор на CYP2C8 и предизвиква нарастване на плазмените концентрации на репаглинид. Едновременното приложение на репаглинид и тековиримат може да причини лека до умерена хипогликемия. Когато тековиримат се прилага с репаглинид при пациентите трябва да се следи кръвната захар и за симптоми на хипогликемия.
Противогъбични средства		
Вориконазол	Взаимодействията не са проучени Очаквани AUC: ↑ C _{max} : ↑	Не може да се изключи риск от повишаване на плазмените концентрации на вориконазол (субстрат на CYP2C19). Комбинацията от тековиримат и вориконазол трябва да се използва внимателно.
Антивирусни - нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза		
Рилпивирин	Взаимодействията не са проучени. Очаквани AUC: ↓ C _{max} : ↓	Не може да се изключи риск от намаляване на плазмените концентрации на рилпивирин (субстрат на CYP3A4). Комбинацията от тековиримат и рилпивирин трябва да се използва внимателно.
Антагонисти на CCR5		
Маравирук	Взаимодействията не са проучени. Очаквани AUC: ↓ C _{max} : ↓	Не може да се изключи риск от намаляване на плазмените концентрации на маравирук (субстрат на CYP3A4). Комбинацията от тековиримат и маравирук трябва да се използва внимателно.
Потискащи ЦНС:		
Мидазолам ^a (2 mg)	Мидазолам: AUC: ↓ 32 % C _{max} : ↓ 39 %	Тековиримат е слаб индуктор на CYP3A4 и причинява намаляване на плазмените концентрации на мидазолам, Трябва да се следи ефективността на мидазолам и дозата да се коригира съгласно

		необходимостта.
Инхибитори на HMG CO-A редуктазата		
Аторвастатин	Взаимодействията не са проучени. Очаквани AUC: ↓ C _{max} : ↓	Не може да се изключи риск от намаляване на плазмените концентрации на аторвастатин (субстрат на CYP3A4). Комбинацията от тековиримат и аторвастатин трябва да се използва внимателно.
Имуносупресори		
Такролимус	Взаимодействията не са проучени. Очаквани AUC: ↓ C _{max} : ↓	Не може да се изключи риск от намаляване на плазмените концентрации на такролимус (субстрат на CYP3A4). Комбинацията от тековиримат и такролимус трябва да се използва внимателно.
Наркотични аналгетици		
Метадон	Взаимодействията не са проучени. Очаквани AUC: ↓ C _{max} : ↓	Не може да се изключи риск от намаляване на плазмените концентрации на метадон (субстрат на CYP2B6). Комбинацията от тековиримат и метадон трябва да се използва внимателно.
Нестероидни противовъзпалителни средства		
Флурбипрофен ^a (50 mg)	Флурбипрофен: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Не се изисква корекция на дозата.
ИНХИБИТОРИ НА ФОСФОДИЕСТЕРАЗА ТИП 5 (PDE-5)		
Варденафил Силденафил Тадалафил	Взаимодействията не са проучени. Очаквани AUC: ↓ C _{max} : ↓	Не може да се изключи риск от намаляване на плазмените концентрации на инхибитори на PDE-5 (субстрат на CYP3A4). Комбинацията от тековиримат и инхибитори на PDE-5 трябва да се използва внимателно.
Протеазни инхибитори (PI)		
Дарунавир	Взаимодействията не са проучени. Очаквани AUC: ↓ C _{max} : ↓	Не може да се изключи риск от намаляване на плазмените концентрации на дарунавир (субстрат на CYP3A4). Комбинацията от тековиримат и дарунавир трябва да се използва внимателно.
Инхибитори на протонната помпа:		
Омепразол ^a (20 mg)	Омепразол AUC: ↑ 73 % C _{max} : ↑ 83 %	Тековиримат е слаб инхибитор на CYP2C19 и води до нарастване на плазмените концентрации на омепразол.
Ланзопразол Рабепразол	Взаимодействията не са проучени. Очаквани AUC: ↑ C _{max} : ↑	Комбинацията от тековиримат и инхибитори на протонната помпа трябва да се използва внимателно.

^a Тези взаимодействия са проучени при здрави възрастни, за да се оцени ефектът от многократно прилагане на доза тековиримат 600 mg два пъти дневно върху фармакокинетиката на единична доза от изследваните субстрати.

Ваксина

Не са провеждани проучвания за взаимодействия от типа „ваксина-лекарство“ при хора. Някои проучвания при животни показват, че едновременно приложение на тековиримат с жива ваксина срещу едра шарка (ваксиния вирус) може да намали имунния отговор към ваксината.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни от употребата на тековиримат при бременни жени.

Проучванията при животни са недостатъчни по отношение на репродуктивната токсичност (вж. точка 5.3).

Тековиримат не се препоръчва по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали тековиримат/метаболитите се екскретират в кърмата.

Наличните токсикологични данни/данни за безопасност при животни показват екскреция на тековиримат в млякото (вж. точка 5.3).

Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата.

Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с Тековиримат.

Фертилитет

Не са проучени ефектите от тековиримат върху фертилитета при хора.

Тековиримат води до намален фертилитет поради тестикуларна токсичност при мишки от мъжки пол (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Тековиримат повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини.

Пациентите трябва да бъдат информирани за възможна поява на замаяност и трябва да бъдат предупредени да внимават при шофиране и работа с машини, докато не са наясно как им влияе тековиримат.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са главоболие (12,3 %) и гадене (4,5 %).

Таблично обобщение на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са класифицирани по системно-органични класове и честота. Категориите в зависимост от честота се определят като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 3: Честота на нежеланите реакции по системно-органен клас от клинични изпитвания

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести
Нарушения на кръвта и лимфната система			Намален хематокрит Намален хемоглобин Левкопения Тромбоцитопения
Нарушения на метаболизма и храненето			Намален апетит
Хепатобилиарни нарушения			Повишени чернодробни функционални показатели
Психични нарушения			Безпокойство Депресия Дисфория Раздразнителност Пристъп на паника
Нарушения на нервната система	Главоболие	Замаяност	Нарушение на вниманието Дисгеузия Отклонения в резултатите при електроенцефалограма Безсъние Мигрена Сомнолентност Парестезия
*Сърдечни нарушения			Ускорена сърдечна дейност Палпитации
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			Орофарингеална болка
Стомашно-чревни нарушения		Болка в горната част на корема Абдоминален дискомфорт Диария Гадене Повръщане	Абдоминална дистензия Афтозна язва Напукани устни Констипация Сухота в устата Диспепсия Еруктация Флатулентност Гастроезофагеална рефлуксна болест Нечести изхождания Орална парестезия

Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Палпируема пурпура Генерализиран пруритус Обрив Сърбящ обрив
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			Артралгия Остеоартрит
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			Втрисане Умора Нервност Неразположение Болка Пирексия Жажда

Педиатрична популация

Тековиримат не е проучен при педиатричната популация.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

В случаи на предозиране пациентите трябва да се следят за признаци и симптоми на нежелани реакции. При пациенти с предозиране хемодиализата не отстранява тековиримат в значима степен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антивирусни средства за системна употреба, други антивирусни средства, АТС код: J05AX24.

Механизъм на действие

Тековиримат инхибира действието на ортопоксвирусния протеин VP37, който се кодира от силно консервиран ген при всички членове на рода ортопокс вируси. Тековиримат блокира взаимодействието на VP37 с клетъчната Rab9 GTP-аза и TIP47, което предотвратява образуването на способни да напуснат клетката, обвити вириони, необходими за разпространение на вируса между клетките и на дълги разстояния.

Активност в клетъчна култура

В анализи на клетъчни култури ефективните концентрации на тековиримат, които водят до 50 % намаление на индуцирания от вируса цитопатичен ефект (EC₅₀), са 0,016-0,067 µM, 0,014-0,039 µM, 0,015 µM и 0,009 µM съответно за вирусите на едра шарка, маймунска шарка, заешка шарка и ваксиния вирус.

Резистентност

Не са известни случаи на естествено срещащи се ортопоксвируси с резистентност към тековиримат, въпреки че резистентност към тековиримат може да се развие чрез подбор на лекарства. Тековиримат има сравнително ниска бариера за развитие на резистентност и определени субституции на аминокиселини в прицелния протеин VP37 може да доведат до голямо намаляване на антивирусната активност на тековиримат. Възможността за развита се резистентност към тековиримат трябва да се обмисля при пациенти, които не се повлияват от терапията или имат рецидив на заболяването след първоначален период на повлияване.

Неклинична ефикасност

Проучванията за ефикасност са проведени при дългоопашати макаци, заразени с вируса на маймунска шарка, и при новозеландски бели (New Zealand White, NZW) зайци, заразени с вируса на заешка шарка. Първичната крайна точка за ефикасност в тези проучвания е преживяемостта. В проучванията с нечовекоподобни примати, дългоопашати макаци са летално заразени интравенозно с 5×10^7 единици от образуващ плака вирус на маймунска шарка. Тековиримат е прилаган перорално веднъж дневно в доза 10 mg/kg в продължение на 14 дни, започвайки на 4-я, 5-я или 6-я ден след заразяването. В проучванията с NZW зайци, те са летално заразени интрадермално с 1 000 единици от образуващ плака вирус на заешка шарка. Тековиримат е прилаган перорално веднъж дневно в продължение на 14 дни в доза 40 mg/kg, започвайки на ден 4, 5 или 6 след заразяването. Времето на прилагане на дозата тековиримат в тези проучвания има за цел да оцени ефикасността при започване на лечение след развитие на клинични признаци на заболяването при животните, по-конкретно на кожни лезии на шарка при дългоопашатите макаците и на висока температура при зайците. Клинични признаци на заболяването са очевидни при някои животни на 2-3 ден след заразяването, като до 4-я ден след заразяването те са очевидни при всички животни. Във всеки модел преживяемостта е проследявана 3-6 пъти по-дълго време от средното време до смъртен изход при нелекуваните животни.

Лечението с тековиримат в продължение на 14 дни води до статистически значимо подобрение на преживяемостта в сравнение с плацебо, освен когато той се прилага на дългоопашати макаци, започвайки на 6-я ден след заразяването (таблица 4).

Таблица 4: Процент на преживяемост в проучвания на лечението с Тековиримат при дългоопашати макаци и NZW зайци с клинични признаци на ортопоксвирусно заболяване

	Начало на лечението ^a	Процент на преживяемост (брой оцелели/п)		p-стойност ^b	Разлика в процентите на преживяемост ^c (95%CI) ^d
		Плацебо	Тековиримат		
Дългоопашати макаци					
Проучване 1	Ден 4	0 % (0/7)	80 % (4/5)	0,0038	80 % (20,8 %, 99,5 %)
Проучване 2	Ден 4	0 % (0/6)	100 % (6/6)	0,0002	100 % (47,1 %, 100 %)
Проучване 3	Ден 4	0 % (0/3)	83 % (5/6)	0,0151	83 % (7,5 %, 99,6 %)
	Ден 5		83 % (5/6)	0,0151	83 % (7,5 %, 99,6 %)
	Ден 6		50 % (3/6)	0,1231	50 % (-28,3 %, 90,2 %)
NZW зайци					
Проучване 4	Ден 4	0 % (0/10)	90 % (9/10)	< 0,0001	90 % (50,3 %, 99,8 %)
Проучване 5	Ден 4	НП ^c	88 % (7/8)	НП	НП

^aДен след заразяването, в който е започнато лечение.

^bp-стойността е от 1-странин тест на Boschloo (с модификация Berger-Boos на гама = 0,000001) в сравнение с плацебо.

^cПроцент на преживяемост при животни, лекувани с тековиримат, минус процент на преживяемост при животни, лекувани с плацебо.

^dТочен 95 % доверителен интервал, базиран на статистическия скор за разлика в процентите на преживяемост.

^eВ това проучване не е включена контролна група на плацебо.

ЛЕГЕНДА: НП = неприложимо

Връзка фармакокинетика-фармакодинамика

Разработени са ФК/ФД модели за нечовекоподобни примати и за зайци, за да се установи връзката експозиция-отговор между лечението с тековиримат и преживяемостта. Впоследствие са определени дозата и схемата на прилагане при хора, така че да се осигури експозиция, надвишаваща тези, отговаряща на изцяло ефективната доза при животни. Анализът на ФК/ФД модели показва, че C_{min} и AUC са ФК параметри с най-голяма прогнозна стойност за лекарствена ефикасност.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с тековиримат в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечение на ортопоксвирусно заболяване (едра шарка, маймунска шарка, кравешка шарка и болест, причинена от ваксиния вирус) (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба при „извънредни обстоятелства“. Това означава, че по етични причини до момента не е било възможно да се получи пълна информация за този лекарствен продукт. Всяка година Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация и тази КХП съответно ще се актуализира.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Тековиримат достига максимални плазмени концентрации от 4 до 6 часа след перорално приложение с храна.

Приложението на тековиримат с храна, съдържаща умерено количество мазнини и калории (~ 600 калории и ~ 25 грама мазнини) повишава лекарствената експозиция (AUC) на тековиримат с 39 % в сравнение с прием на гладно.

Разпределение

77,3-82,2 % от тековиримат е свързан с човешките плазмени протеини. След приложение на единична доза [14 C]-тековиримат 600 mg при здрави участници концентрациите на общата радиоактивност са по-ниски в цяла кръв в сравнение с плазма във всички времеви точки, като съотношенията на цяла кръв към плазма варират от 0,62-0,90 във всички времеви точки. Тековиримат има голям обем на разпределение (1356 l).

Биотрансформация

Въз основа на проучвания при хора тековиримат се метаболизира до метаболитите M4 (N-{3,5-диоксо-4-азатетрацикло[5.3.2.0{2,6}.0{8,10}]додек-11-ен-4-ил}амин), M5 (3,5-диоксо-4-аминотетрацикло[5.3.2.0{2,6}.0{8,10}]додек-11-ин) и TFMBA (4 (трифлуорометил) бензоена киселина).

Нито един метаболит не е фармакологично активен.

Тековиримат е субстрат на UGT1A1 и UGT1A4. Най-разпространените компоненти в урината са първичният глюкурониден конюгат на тековиримат и глюкуронидният конюгат M4,

представляващи съответно средно 24,4 % и 30,3 % от дозата. Въпреки това нито един от глюкуронидните конюгати не се открива като основен метаболит в плазмата.

Елиминиране

След приложение на единична доза [^{14}C]-тековиримат при здрави участници приблизително 95 % от [^{14}C]-радиоактивността се възстановява в урината и изпражненията в рамките на 192-часов период след приложение на дозата, като приблизително 73 % от приложената [^{14}C]-радиоактивност се възстановява в урината и 23 % се възстановява в изпражненията, което показва че основният път на екскреция е през бъбреците. Бъбречната екскреция на изходното съединение е минимална, представляваща по-малко от 0,02 %. По-голямата част от лекарството, екскретирано от бъбреците, е в глюкуронирана форма. В изпражненията се екскретира основно непроменен тековиримат. Терминалният полуживот на елиминиране на тековиримат е 19,3 h.

Линейност/нелинейност

Тековиримат показва линейна фармакокинетика в дозовия диапазон 100-600 mg.

Специални популации

Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на тековиримат при здрави участници по отношение на възраст, пол или раса.

Бъбречно увреждане

При участници с бъбречно увреждане (въз основа на изчислена GFR) не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на тековиримат.

Чернодробно увреждане

При участници с лека, умерена или тежка степен на чернодробно увреждане (въз основа на скор A, B или C по Child Pugh) не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на тековиримат. Възможно е обаче пациентите с тежка степен на чернодробно увреждане да имат по-високи нива на несвързано лекарство и на метаболити (вж. точки 4.2 и 5.2).

Педиатрични пациенти

Фармакокинетиката на тековиримат не е оценявана при педиатрични пациенти. Въз основа на популяционен фармакокинетичен модел и симулация се очаква препоръчителната схема на прилагане при педиатрични пациенти с телесно тегло най-малко 13 kg да доведе до експозиции на тековиримат, сравними с тези при възрастни пациенти на възраст от 18 до 50 години.

5.3 Препредклинични данни за безопасност

При неклиничните проучвания се наблюдават ефекти само при експозиции, които се считат за значително по-големи от максималната експозиция при хора и имат малко значение за клиничната употреба.

Неклиничните данни за безопасност са оценени в 28-дневни и 3-месечни проучвания съответно при мишки и маймуни. При изчисление на експозициите в токсикологични проучвания, C_{max} при нивото, при което не се наблюдават нежелани ефекти при сравнение с C_{max} при хора при препоръчителната доза за хора (recommended human dose, RHD) има граница на безопасност 23 въз основа на проучванията при мишки и 2,5 въз основа на проучванията при маймуни. Кучетата са вид, който е по-чувствителен на тековиримат, като изследвания при тях са провеждани след приложение на единична доза или след многократно приложение. Шест часа след единична доза 300 mg/kg едно куче получава конвулсии (тонични и клонични), като електроенцефалограмата (ЕЕГ) показва активност, съответстваща на гърчове. Тази доза води до C_{max} при кучето приблизително 4 пъти по-висока от C_{max} при хора при RHD. При кучета нивото,

при което не се наблюдават нежелани ефекти, е определено като 30 mg/kg с граница на безопасност 1 за $C_{\max}$ при RHD.

Не са провеждани проучвания за канцерогенност с тековиримат.

Тековиримат не е генотоксичен при *in vitro* и *in vivo* изследвания.

В проучване на фертилитета и ранното ембрионално развитие при мишки не са наблюдавани ефекти на тековиримат върху женския фертилитет при експозиции (AUC) на тековиримат приблизително 24 пъти по-високи от експозициите при хора при RHD. В проучване на фертилитета и ранното ембрионално развитие при мишки не са наблюдавани биологично значими ефекти на тековиримат върху мъжкия или женския фертилитет при експозиции (AUC) на тековиримат приблизително 24 пъти по-високи от експозициите при хора при RHD.

Проведени са проучвания за репродуктивна токсичност при мишки и зайци. На база на основните проучвания най-високата доза, избрана за дефинитивното проучване, е 100 mg/kg при зайци и 1 000 mg/kg при мишки. Не са наблюдавани токсични ефекти по отношение на ембриофеталното развитие при зайци в дози до 100 mg/kg/ден (0,4 пъти по-високи от експозицията при хора при RHD) и не са наблюдавани токсични ефекти по отношение на ембриофеталното развитие в дози до 1 000 mg/kg/ден при мишки (приблизително 23 пъти по-високи от експозицията при хора при RHD).

Не са наблюдавани токсични ефекти по отношение на ембриофеталното развитие в дози до 100 mg/kg/ден при зайци (0,4 пъти по-високи от експозицията при хора при RHD). При зайци е установена токсичност за майката в доза 100 mg/kg/ден, което включва намаляване на телесното тегло и смъртност.

Наличните токсикологични данни/данни за безопасността при животни показват екскреция на тековиримат в млякото. В проучвания по отношение на лактацията при дози до 1 000 mg/kg/ден, наблюдавани са средни съотношения на тековиримат в млякото спрямо плазмата приблизително до 0,8 на 6-я и 24-я час след перорално приложение на доза при мишки в ден на лактация 10 или 11.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо

Силициев диоксид, колоиден безводен
Кроскармелоза натрий (E468)
Хипромелоза (E464)
Лактоза монохидрат
Магнезиев стеарат
Целулоза, микрокристална (E460)
Натриев лаурилсулфат (E487)

Състав на капсулата

Желатин
Брилянтно синьо FCF (E133)
Еритрозин (E127)
Сънсет жълто (E110)
Титанов диоксид (E171)

Печатно мастило

Шеллак (E904)
Титанов диоксид (E171)
Изопропилов алкохол
Амониев хидроксид (E527)
Бутилов алкохол
Пропиленгликол
Симетикон

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

5 години.

Капсулите, които са отворени и смесени с храна или с течност, трябва да се консумират в рамките на 30 минути (вж. точка 6.6).

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25 °C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след смесване на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилки от полиетилен с висока плътност (HDPE) със защитена от деца полипропиленова капачка.

Опаковката съдържа 84 (2 бутилки по 42) твърди капсули.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

SIGA Technologies Netherlands B.V.
Prinsenhil 29,
Breda 4825 AX,
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1600/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 6 януари 2022 г

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПРИ ИЗВЪНРЕДНИ ОБСТОЯТЕЛСТВА**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Millmount Healthcare Limited
Block-7, City North Business Campus,
Stamullen
Co. Meath
K32 YD60
Ирландия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПРИ ИЗВЪНРЕДНИ ОБСТОЯТЕЛСТВА

Това е разрешение за употреба при извънредни обстоятелства и съгласно чл. 14, ал. 8 от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да проведе следните мерки:

Описание	Срок
Конкретно задължение 1. За да характеризира допълнително ефикасността и безопасността на	Ежегодно (с годишна преоценка) и не по-късно от

Описание	Срок
тековиримат при лечението на едра шарка, ПРУ трябва да представи резултатите от следното открито, контролирано изпитване фаза 4 при възникване на епидемия от едра шарка (съгласно протокола): Многоцентрово, открито, рандомизирано, контролирано изпитване фаза 4 за оценка на ефикасността и безопасността на бринцидофовир, тековиримат и бринцидофовир плюс тековиримат за лечение на едра шарка при възрастни и педиатрични участници.	12 месеца след последното приложение на тековиримат за лечение на едра шарка
Конкретно задължение 2: За да се осигури адекватно наблюдение на безопасността и ефикасността на тековиримат при лечението на инфекции с вируса на едра шарка, маймунска шарка, кравешка шарка и усложненията, дължащи се на репликация на <i>vaccinia</i> вирус след ваксинация срещу едра шарка при възрастни и деца с телесно тегло най-малко 13 kg, ПРУ трябва да предоставя годишни актуализации за всяка нова информация относно безопасността и ефикасността на тековиримат.	Ежегодно (с годишна преоценка)

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Тековиримат SIGA 200 mg твърди капсули
тековиримат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа 200 mg тековиримат (като монохидрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза и сънсет жълто (E110). Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

84 (2 бутилки по 42) твърди капсули.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 25 °C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

SIGA Technologies Netherlands B.V.
Prinsenhil 29,
Breda 4825 AX,
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1600/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Тековиримат

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

БУТИЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Тековиримат SIGA 200 mg капсули.
тековиримат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа 200 mg тековиримат (като монохидрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза и сънсет жълто (E110). Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

42 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 25 °C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

SIGA Technologies Netherlands B.V.
Prinsenhil 29,
Breda 4825 AX,
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1600/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: Информация за потребителя

Тековиримат SIGA 200 mg твърди капсули. тековиримат (tecovirimat)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Тековиримат SIGA и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Тековиримат SIGA
3. Как да приемате Тековиримат SIGA
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Тековиримат SIGA
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Тековиримат SIGA и за какво се използва

Тековиримат SIGA съдържа активното вещество тековиримат.

Тековиримат SIGA се използва за лечение на вирусни инфекции като едра шарка, маймунска шарка и кравешка шарка при възрастни и при деца с тегло най-малко 13 kg.

Тековиримат SIGA се използва и за лечение на усложнения от ваксини срещу едра шарка.

Тековиримат SIGA действа като спира разпространението на вируса. Това ще помогне на Вашия организъм да изгради защита срещу вируса, докато се почувствате по-добре.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Тековиримат SIGA

Не приемайте Тековиримат SIGA

- ако сте алергични към Тековиримат SIGA или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Тековиримат SIGA

- ако Вашата имунна система не функционира добре (имунодефицит) или ако приемате лекарства, които отслабват имунната система (като високи дози кортикостероиди, имуносупресори или противоракови лекарства).
- ако имате намалена функция на черния дроб или бъбреците

Деца с тегло под 13 kg

Това лекарство не трябва да се прилага при деца с тегло под 13 kg.

Други лекарства и Тековиримат SIGA

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Трябва да кажете Вашия лекар, ако приемате някое от следните лекарства:

- репаглинид (лекарство, използвано за нормализиране на нивата на кръвната захар при диабет)
- омепразол, ланзопразол или рабепразол (използвани за лечение на язва или киселини)
- мидазлам (лекарство, използвано за приспиване на хора преди хирургична процедура)
- бупропион (лекарство, използвано за лечение на депресия)
- аторвастатин (лекарство, използвано за лечение на висок холестерол)
- флурбипрофен (лекарство, използвано за лечение на болка)
- метадон (лекарство, използвано за лечение на болка или симптоми на отнемане на наркотични вещества)
- дарунавир, маравирок или рилпивириин (използвани за лечение на ХИВ инфекция)
- силденафил, тадалафил или варденафил (използвани за лечение на еректилна дисфункция)
- вориконазол (лекарство, използвано за лечение на гъбични инфекции)
- такролимус (лекарство, използвано за потискане на имунната система)

Приемът на Тековиримат SIGA с някое от тях може да промени очакваното действие на Вашите лекарства или да влоши нежеланите реакции. Може да се наложи Вашият лекар да Ви даде друго лекарство или да коригира дозата на лекарството, което приемате. Списъкът с лекарства, които може да се наложи Вашият лекар да промени, не е изчерпателен.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство. Тековиримат SIGA не се препоръчва по време на бременност.

Не е известно дали Тековиримат SIGA се екскретира в кърмата. Кърменето не се препоръчва по време на лечение с това лекарство. Кажете на Вашия лекар, ако кърмите или планирате да кърмите, преди да приемете това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Не шофирайте и не работете с машини, ако се чувствате замаяни.

Тековиримат SIGA съдържа лактоза и сънсет жълто (E110).

- Тековиримат SIGA съдържа лактоза. Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемате това лекарство.
- Това лекарство съдържа и оцветителя сънсет жълто (E110). Той може да причини алергични реакции.

3. Как да приемате Тековиримат SIGA

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Възрастни и деца с тегло най-малко 13 kg.

Препоръчителните дози са описани в таблицата по-долу.

Телесно тегло	Доза
от 13 kg до по-малко от 25 kg	Една капсула Тековиримат SIGA 200 mg на 12 часа в продължение на 14 дни (200 mg два пъти дневно)
от 25 kg до по-малко от 40 kg	Две капсули Тековиримат SIGA 200 mg на 12 часа в продължение на 14 дни (400 mg два пъти дневно)
40 kg до по-малко от 120 kg	Три капсули Тековиримат SIGA 200 mg на 12 часа в продължение на 14 дни (600 mg два пъти дневно)
120 kg и повече	Три капсули Тековиримат SIGA 200 mg на 8 часа в продължение на 14 дни (600 mg три пъти дневно)

Начин на приложение

Приемайте Тековиримат SIGA в рамките на 30 минути след пълноценно хранене, съдържащо поне 600 калории. Храната трябва да съдържа най-малко 25 грама мазнини. Това може да се постигне с много обичайни храни (напр. 2 големи шепи ядки, 2 супени лъжици олио или 1,5 супени лъжици масло). Това е много важно, за да се гарантира, че достатъчно количество от лекарството се поема от Вашия организъм. Поглъщайте капсулите цели със 150 ml до 200 ml вода.

Възрастни и деца, които се затрудняват да преглъщат капсули

За пациенти, които не могат да преглъщат капсулите, лекарят може да препоръча твърдата капсула да се отвори и съдържимото да се смеси с 30 ml течност (напр. мляко, шоколадово мляко) или с мека храна (напр. ябълково пюре, кисело мляко).

Измийте и подсушете ръцете си преди и след приготвяне. Внимателно отворете капсулата, така че съдържимото да не се разсипе или разпръсне във въздуха. Хванете капсулата с капачето нагоре и издърпайте капачето от тялото на капсулата. Използвайте малък съд за смесването. Смесете цялото съдържимо на капсулата с 30 ml течност (напр. мляко,) или мека храна (напр. кисело мляко). Сместа трябва да се приема в рамките на 30 минути след смесване и в рамките на 30 минути след хранене.

Препоръчителната доза при деца и възрастни и указанията за приготвяне са дадени в таблицата по-долу.

Телесно тегло	Доза Тековиримат	Количество течност или мека храна	Брой капсули	Храна и указания за смесване на тековиримат
от 13 kg до по-малко от 25 kg	200 mg	2 супени лъжици	1 капсула Тековиримат	Смесете цялото съдържимо на 1 капсула Тековиримат с 2 супени лъжици течност или мека храна.

от 25 kg до по-малко от 40 kg	400 mg	2 супени лъжици	2 капсули Тековиримат	Смесете цялото съдържимо на 2 капсули Тековиримат с 2 супени лъжици течност или мека храна.
40 kg до по-малко от 120 kg	600 mg	2 супени лъжици	3 капсули Тековиримат	Смесете цялото съдържимо на 3 капсули Тековиримат с 2 супени лъжици течност или мека храна.
120 kg и повече	600 mg	2 супени лъжици	3 капсули Тековиримат	Смесете цялото съдържимо на 3 капсули Тековиримат с 2 супени лъжици течност или мека храна.

Ако сте приели повече от необходимата доза Тековиримат SIGA

Кажете на Вашия лекар, че сте приели прекалено много капсули Тековиримат SIGA, за да може той да Ви наблюдава за признаци или симптоми на нежелани реакции.

Ако сте пропуснали да приемете Тековиримат SIGA

Ако сте пропуснали доза, не я приемайте, а продължете със следващата планирана доза. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата.

Ако сте спрели приема на Тековиримат SIGA, Вашите симптоми може да се върнат или да се влошат

Не спирайте приема на Тековиримат SIGA, преди да сте завършили курса или без първо да сте говорили с Вашия лекар или фармацевт.

Ако повърнете след прием на Тековиримат SIGA

Ако повърнете в рамките на 30 минути след прием на Тековиримат SIGA, веднага може да приемете друга доза. Ако повърнете след повече от 30 минути след прием на Тековиримат SIGA, не приемайте друга доза, а продължете със следващата планирана доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции.

Много чести нежелани реакции (възможно е да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Главоболие

Чести нежелани реакции (възможно е да засегнат до 1 на 10 души)

- Замаяност
- Гадене или повръщане
- Диария
- Коремна болка

Нечести нежелани реакции (възможно е да засегнат до 1 на 100 души)

- Намален апетит
- Повишени чернодробни ензими
- Депресия или тревожност
- Раздразнителност
- Депресия
- Пристъпи на паника
- Мигрена
- Чувство на умора или сънливост, или безсъние
- Неспособност за концентрация или кратка продължителност на задържане на вниманието
- Нарушения на вкуса
- Мравучкане или изтръпване в ръцете, краката или устата
- Болка в устата
- Запек
- Газове
- Лошо храносмилане или разстроен стомах
- Дискомфорт в коремната област или подуване
- Сухота в устата
- Сухи или напукани устни
- Язви в устата
- Оригване
- Киселини
- Сърбеж или обрив (уртикария)
- Болка и скованост в ставите
- Температура
- Втрисане
- Общо усещане за неразположение
- Болка
- Жажда
- Ако Ви бъде направено изследване на мозъчната електрическа активност, наречено електроенцефалограма, при него може да се установят отклонения в електрическата активност на мозъка.
- Ако Ви е направено кръвно изследване, то може да покаже, че имате по-нисък от обичайното брой червени или бели кръвни клетки, или тромбоцити.
- Учестен пулс (тахикардия) или неравномерен пулс

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Тековиримат SIGA

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху бутилката след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Да се съхранява под 25° C.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че капсулата е счупена или повредена по някакъв начин.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Тековиримат SIGA

- Активното вещество е тековиримат монохидрат, еквивалентен на 200 mg тековиримат.
- Другите съставки са:
Капсулно съдържимо: силициев диоксид колоиден безводен, кроскармелоза натрий (E468), хипромелоза (E464), лактоза монохидрат, магнезиев стеарат, целулоза, микрокристална (E460) и натриев лаурилсулфат (E487).
Състав на капсулата: желатин, брилянтно синьо FCF (E133), еритрозин (E127), сънсет жълто (E110) и титанов диоксид (E171).
Печатно мастило: шеллак (E904), титанов диоксид (E171), изопропилов алкохол, амониев хидроксид (E527), бутилов алкохол, пропиленгликол и симетикон.

Как изглежда Тековиримат SIGA и какво съдържа опаковката

- Капсулите Тековиримат SIGA са оцветени в оранжево и черно, като върху всяка с бяло мастило е отпечатано „SIGA®“ и „ST-246“. Капсулите са с дължината 21,7 милиметра и диаметър 7,64 милиметра.
- Тековиримат SIGA се предлага в опаковка, съдържаща 84 (2 бутилки по 42) капсули.

Притежател на разрешението за употреба

SIGA Technologies Netherlands B.V.
Prinsenhil 29,
Breda 4825 AX,
Нидерландия

Производител

Millmount Healthcare Limited
Block-7, City North Business Campus,
Stamullen
Co. Meath
K32 YD60
Ирландия

Дата на последно преразглеждане на листовката

Това лекарство е разрешено за употреба при „извънредни обстоятелства“. Това означава, че по етични причини до момента не е било възможно да се получи пълна информация за лекарството.

Всяка година Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството и тази листовка съответно ще се актуализира.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ IV

НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ПРОМЯНА НА УСЛОВИЯТА ЗА РАЗРЕШЕНИЕТО(ЯТА) ЗА УПОТРЕБА

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за тековиримат, научните заключения на PRAC са, както следва:

С оглед на наличните данни относно риска(овете) от неуспех на лечението от литературата и от спонтанните съобщения, докладчикът от PRAC в съответствие с коментара на една държава членка заключава, че продуктова информация на Тековиримат SIGA трябва съответно да се измени. Тези промени са изключително важни и с оглед на настоящите епидемични огнища на маймунска шарка (Извънредна ситуация за общественото здраве с международно значение според СЗО / WHO Public Health Emergency of International Concern).

След като разгледа препоръката на PRAC, CHMP се съгласява с общите заключения и основанията за препоръката на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за тековиримат CHMP счита, че съотношението полза/риск за лекарствения продукт Тековиримат SIGA е непроменено с предложените промени в продуктова информация.

CHMP препоръчва промяна на условията на разрешението(ята) за употреба.