

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tecovirimat SIGA 200 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje tecovirimatum 200 mg jako tecovirimatum monohydricum
Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 31,5 mg laktózy (jako monohydrát laktózy) a 0,41 mg oranžové žluti SY (E110).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka (tobolka)

Neprůhledné želatinové tobolky s oranžovým tělem a černým víčkem, které obsahují bílý až téměř bílý prášek. Na těle je bílým inkoustem vytištěn nápis „SIGA“ a logo SIGA (zakřivený trojúhelník s písmeny uvnitř), za nímž následuje „®“. Na víčku je bílým inkoustem vytištěn nápis „ST-246®“. Tobolky jsou dlouhé 21,7 milimetru a v průměru měří 7,64 milimetru.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Tecovirimat SIGA je indikován k léčbě níže uvedených virových infekcí u dospělých, dospívajících a dětí s tělesnou hmotností nejméně 13 kg:

- pravých neštovic)
- onemocnění mpox
- kravských neštovic

Tecovirimat SIGA je rovněž indikován k léčbě komplikací způsobených replikací viru vakcínie po očkování proti pravým neštovicím-u dospělých, dospívajících a dětí s tělesnou hmotností nejméně 13 kg (viz body 4.4 a 5.1).

Tecovirimat SIGA má být používán v souladu s oficiálními doporučeními.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Léčba tekovirimátem má být zahájena co nejdříve po stanovení diagnózy (viz bod 4.1).

Dospělí, dospívající a děti o tělesné hmotnosti nejméně 13 kg
Doporučené dávky jsou uvedeny v tabulce 1.

Tabulka 1: Doporučená dávka podle tělesné hmotnosti

Tělesná hmotnost	Dávkování	Počet tobolek
13 kg až méně než 25 kg	200 mg každých 12 hodin po dobu 14 dní	Jedna tableta obsahující 200 mg tekovirimátu
25 kg až méně než 40 kg	400 mg každých 12 hodin po dobu 14 dní	Dvě tablety obsahující 200 mg tekovirimátu
40 kg až méně než 120 kg	600 mg každých 12 hodin po dobu 14 dní	Tři tablety obsahující 200 mg tekovirimátu
120 kg a více	600 mg každých 8 hodin po dobu 14 dní	Tři tablety obsahující 200 mg tekovirimátu

Opakované dávkování v případě zvracení

Pokud ke zvracení dojde do 30 minut po užití tvrdých tobolek tekovirimátu, může být okamžitě podána další dávka. Pokud se zvracení objeví po více než 30 minutách po užití tvrdých tobolek tekovirimátu, nemá být žádná další dávka podána a dávkování má pokračovat jako obvykle po 12 hodinách.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Není nutná žádná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

Není nutná žádná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

Není nutná žádná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Tekovirimát nemá být podáván dětem s tělesnou hmotností nižší než 13 kg. Nebylo stanoveno žádné doporučení pro dávkování.

Způsob podání

Perorální podání.

Tvrdé tablety tekovirimátu je třeba užít do 30 minut po jídle se středním nebo vysokým obsahem tuku (viz bod 5.2).

U pacientů, kteří nedokážou tvrdé tablety tekovirimátu spolknout, lze tablety otevřít a obsah smíchat s přibližně 30 ml tekutiny (např. mléka) nebo měkkého jídla (např. jogurtu) a spolknout do 30 minut po doždění jídla (viz body 5.2 a 6.3).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Současné podávání jiných léčivých přípravků

Současné podávání repaglinidu a tekovirimátu může způsobit mírnou až středně závažnou hypoglykémii (viz bod 4.5). Při podávání tekovirimátu s repaglinidem je třeba sledovat glykémii a symptomy hypoglykémie.

Současné podávání midazolamu a tekovirimátu může snížit účinnost midazolamu (viz bod 4.5). Při podávání tekovirimátu s midazolamem je třeba monitorovat účinnost midazolamu.

Porucha funkce ledvin

Tekovirimát má být používán s opatrností u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, protože klinické údaje u této populace jsou omezené a mohou být pozorovány vyšší hladiny nevázaného léčiva a metabolitů (viz body 4.2 a 5.2).

Porucha funkce jater

Tekovirimát má být používán s opatrností u pacientů s těžkou poruchou funkce jater, protože klinické údaje u této populace jsou omezené a mohou být pozorovány vyšší hladiny nevázaného léčiva a metabolitů (viz body 4.2 a 5.2).

Imunokompromitovaná populace

Bezpečnost a účinnost tekovirimátu nebyly u imunokompromitovaných osob hodnoceny. Neklinické studie na zvířecích modelech naznačují, že tekovirimát může mít u imunokompromitovaných jedinců sníženou účinnost. (Viz bod 5.1).

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, celkovým nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje oranžovou žluť SY (E110). Může způsobit alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vliv jiných léčivých přípravků na tekovirimát

Tekovirimát je substrátem UGT1A1, 1A3 a 1A4. Neočekává se, že by současné podávání tekovirimátu se silnými inhibitory nebo induktory těchto UGT mělo klinicky významný vliv na expozici tekovirimátu.

Vliv tekovirimátu na jiné léčivé přípravky

Tekovirimát a jeho metabolit M4 jsou induktory cytochromu P450 (CYP)3A a CYP2B6. Současné podávání s tekovirimátem může vést ke snížení plazmatické expozice citlivých substrátů CYP3A4 nebo CYP2B6, což může případně vést ke snížení účinku. Při současném podávání tekovirimátu se substráty CYP3A4 a CYP2B6, které mají úzká terapeutická okna, se doporučuje sledování. Některé příklady jsou uvedeny v tabulce 2.

Tekovirimát je slabým inhibitorem CYP2C8 a CYP2C19. Současné podávání s tekovirimátem může vést ke zvýšení plazmatické expozice citlivých substrátů CYP2C8 nebo CYP2C19, což může případně vést ke zvýšení nežádoucích účinků. Při současném podávání tekovirimátu se substráty CYP2C8 a CYP2C19, které mají úzká terapeutická okna, se doporučuje sledování. Některé příklady jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 2: Interakce a doporučení pro dávkování s jinými léčivými přípravky

Léčivý přípravek podle terapeutických oblastí ^a	Vliv na hladiny léčivých přípravků. Průměrná procentuální změna AUC, C _{max}	Doporučení týkající se současného podávání s tekovirimátem
Antidepresiva		
Bupropion ^a (150 mg)	Snížené množství bupropionu AUC: ↓ 15 % C _{max} : ↓ 14 %	Není nutná žádná úprava dávky. Účinnost bupropionu má být sledována.
Antidiabetika		
Repaglinid ^a (2 mg)	Repaglinid: AUC: ↑ 27 % C _{max} : ↑ 27 %	Tekovirimát je slabým inhibítoem CYP2C8 a způsobil zvýšení plazmatických koncentrací repaglinidu. Současné podávání repaglinidu a tekovirimátu může způsobit mírnou až středně závažnou hypoglykémii. Při současném podávání tekovirimátu s repaglinidem je třeba u pacientů sledovat glykémii a příznaky hypoglykemie.
Antimykotika		
Vorikonazol	Interakce nebyly zkoumány. Očekává se AUC: ↑ C _{max} : ↑	Nelze vyloučit riziko zvýšení plazmatických koncentrací vorikonazolu (substrát CYP2C19). Kombinaci tekovirimátu a vorikonazolu je třeba užívat s opatrností.
Antivirotika – nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy		
Rilpivirin	Interakce nebyly zkoumány. Očekává se AUC: ↓ C _{max} : ↓	Nelze vyloučit riziko poklesu plazmatických koncentrací rilpivirinu (substrát CYP3A4). Kombinaci tekovirimátu a rilpivirinu je třeba užívat s opatrností.
Antagonisté CCR5		
Maravirok	Interakce nebyly zkoumány. Očekává se AUC: ↓ C _{max} : ↓	Nelze vyloučit riziko poklesu plazmatických koncentrací maraviroku (substrátu CYP3A4). Kombinaci tekovirimátu a maraviroku je třeba užívat s opatrností.
Sedativa		
Midazolam ^a (2 mg)	Midazolam: AUC: ↓ 32 % C _{max} : ↓ 39 %	Tekovirimát je slabým induktorem CYP3A4 a způsobil pokles plazmatických koncentrací midazolamu. Účinnost midazolamu je třeba monitorovat a podle potřeby dávku upravit.
Inhibitory HMG-COA reductázy		
Atorvastatin	Interakce nebyly zkoumány. Očekává se AUC: ↓ C _{max} : ↓	Nelze vyloučit riziko poklesu plazmatických koncentrací atorvastatinu (substrátu CYP3A4). Kombinaci tekovirimátu a atorvastatinu je třeba užívat s opatrností.
Imunosupresiva		
Takrolimus	Interakce nebyly zkoumány. Očekává se AUC: ↓ C _{max} : ↓	Nelze vyloučit riziko poklesu plazmatických koncentrací takrolimu (substrátu CYP3A4).

		Kombinaci tekovirimátu a takrolimu je třeba užívat s opatrností.
Narkotická analgetika		
Methadon	Interakce nebyly zkoumány. Očekává se AUC: ↓ C _{max} : ↓	Nelze vyloučit riziko poklesu plazmatických koncentrací methadonu (substrátu CYP2B6). Kombinaci tekovirimátu a methadonu je třeba užívat s opatrností.
Nesteroidní antiflogistika		
Flurbiprofen ^a (50 mg)	Flurbiprofen: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Není nutná žádná úprava dávky.
INHIBITORY FOSFODIESTERÁZY TYPU 5 (PDE-5)		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Interakce nebyly zkoumány. Očekává se AUC: ↓ C _{max} : ↓	Nelze vyloučit riziko poklesu plazmatických koncentrací inhibitorů PDE-5 (substrátu CYP3A4). Kombinaci tekovirimátu a inhibitorů PDE-5 je třeba užívat s opatrností.
Inhibitory proteázy (PI)		
Darunavir	Interakce nebyly zkoumány. Očekává se AUC: ↓ C _{max} : ↓	Nelze vyloučit riziko poklesu plazmatických koncentrací darunaviru (substrátu CYP3A4). Kombinaci tekovirimátu a darunaviru je třeba užívat s opatrností.
Inhibitory protonové pumpy		
Omeprazol ^a (20 mg)	Omeprazol AUC: ↑ 73 % C _{max} : ↑ 83 %	Tekovirimát je slabým inhibitorem CYP2C19 a způsobil zvýšení plazmatických koncentrací omeprazolu.
Lansoprazol Rabeprazol	Interakce nebyly zkoumány Očekává se AUC: ↑ C _{max} : ↑	Kombinaci tekovirimátu a inhibitorů protonové pumpy je třeba užívat s opatrností.

^a Tyto interakce byly studovány u zdravých dospělých osob s cílem vyhodnotit vliv opakovaných dávek 600 mg tekovirimátu dvakrát denně na PK sondovacích substrátů po jedné dávce.

Vakcína

U lidí nebyly provedeny žádné studie interakce vakcíny a léku. Některé studie na zvířatech naznačily, že současné podávání tekovirimátu současně s živou vakcínou proti pravým neštovicím (virus vakcínie) může snížit imunitní odpověď na vakcínu.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání tekovirimátu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech jsou z hlediska reprodukční toxicity nedostatečné (viz bod 5.3). Podávání tekovirimátu se v těhotenství nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se tekovirimát/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka.

Dostupné toxikologické/bezpečnostní údaje u zvířat prokázaly vylučování tekovirimátu do mléka (viz bod 5.3).

Riziko pro kojené novorozence/ děti nelze vyloučit.

Kojení má být během léčby s tekovirimátem přerušeno.

Fertilita

Účinky tekovirimátu na fertilitu u lidí nebyly studovány.

Tekovirimát způsobil u myších samců snížení fertility v důsledku testikulární toxicity (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Tekovirimát má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti mají být informováni o možném výskytu závratí a mají být varováni před řízením vozidel nebo obsluhou strojů, dokud nebudou vědět, jak na ně bude tekovirimát působit.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly bolest hlavy (12,3 %) a nauzea (4,5 %).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou klasifikovány podle třídy orgánových systémů a frekvence. Kategorie frekvence jsou definovány takto: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1 / 1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1 / 10\ 000$ až $< 1 / 1\ 000$), velmi vzácné ($< 1 / 10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 3: Frekvence nežádoucích reakcí podle třídy orgánových systémů z klinických hodnocení

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté
Poruchy krve a lymfatického systému			Pokles hematokritu Pokles hemoglobinu Leukopenie Trombocytopenie
Poruchy metabolismu a výživy			Snížená chuť k jídlu
Poruchy jater a žlučových cest			Zvýšená hodnota jaterních enzymů
Psychiatrické poruchy			Úzkostné stavy Deprese Dysforie Iritabilita Panická ataka
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Závratě	Porucha pozornosti Dysgeuzie Abnormální elektroencefalogram Insomnie Migréna Somnolence Parestezie
Srdeční poruchy			Zvýšená tepová frekvence Palpitace

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Bolest v oblasti orofaryngu
Gastrointestinální poruchy		Bolest břicha v horní části Břišní diskomfort Průjem Nauzea Zvracení	Břišní distenze Aftózní vřed Popraskané rty Zácpa Sucho v ústech Dyspepsie Eruktace Flatulence Gastroezofageální refluxní choroba Snížená střevní motilita Orální parestezie
Poruchy kůže a podkožní tkáň			Hmatná purpura Generalizovaný pruritus Exantém Svědící vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň			Artralgie Osteoartritida
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			Zimnice Únava Pocit nervozity Malátnost Bolest Pyrexie Žízeň

Pediatrická populace

Tekovirimát nebyl u pediatrické populace studován.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V případě předávkování je třeba pacienty sledovat, zda se u nich neobjeví známky nebo příznaky nežádoucích účinků. Hemodialýza u předávkovaných pacientů tekovirimát významně neodstraní.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotika pro systémovou aplikaci, jiná antivirotika, ATC kód: J05AX24.

Mechanismus účinku

Tekovirimát inhibuje aktivitu proteinu VP37 viru rodu *Orthopoxvirus*, který je kódován vysoce konzervovaným genem u všech zástupců rodu *Orthopoxvirus*. Tekovirimát blokuje interakci VP37 s buněčnou Rab9 GTPázou a TIP47, což zabraňuje tvorbě kompetentních obalených virionů nezbytných pro diseminaci viru z buňky do buňky a na velké vzdálenosti.

Aktivita v buněčné kultuře

Při testech na buněčných kulturách byly účinné koncentrace tekovirimátu, které vedly k 50% snížení cytopatického účinku vyvolaného virem (EC₅₀); 0,016–0,067 μM pro virus pravých neštovic; 0,014–0,039 μM pro virus způsobující onemocnění mpoX; 0,015 μM pro virus králičích neštovic a 0,009 μM pro virus vakcínie.

Rezistence

Nejsou známy žádné případy přirozeně se vyskytujících ortopoxvirů rezistentních na tekovirimát, ačkoli rezistence na tekovirimát se může vyvinout v rámci selekce léčiv. Tekovirimát má relativně nízkou bariéru rezistence a některé aminokyselinové substituce v cílovém proteinu VP37 mohou způsobit rozsáhlé snížení antivirové aktivity tekovirimátu. U pacientů, kteří nereagují na léčbu nebo u nichž se po počátečním období odpovědi na léčbu dojde k opětovnému rozvoji onemocnění, je třeba zvážit možnost rezistence na tekovirimát.

Neklinická účinnost

Studie účinnosti byly provedeny na makacích jávských infikovaných virem způsobujícím onemocnění mpoX a na novozélandských bílých králících infikovaných virem králičích neštovic. Primárním sledovaným parametrem účinnosti těchto studií bylo přežití. Ve studiích na subhumánních primátech byli makakové jávští letálně intravenózně infikováni 5×10^7 jednotkami viru způsobujícího onemocnění mpoX tvořícími plak. Tekovirimát byl podáván perorálně jednou denně v dávce 10 mg/kg po dobu 14 dnů, počínaje 4., 5. nebo 6. dnem po infikování. Ve studiích na králících byli králíci letálně intradermálně infikováni 1 000 jednotkami viru králičích neštovic tvořícími plak. Tekovirimát byl podáván perorálně jednou denně po dobu 14 dnů v dávce 40 mg/kg, počínaje 4. dnem po infikování. Načasování dávkování tekovirimátu v těchto studiích bylo určeno k posouzení účinnosti, pokud byla léčba zahájena poté, co se u zvířat objevily klinické příznaky onemocnění, konkrétně kožní léze neštovic u makaků jávských a horečka u králíků. Klinické známky onemocnění byly u některých zvířat patrné 2.–3. den po infikování, ale u všech zvířat byly patrné 4. den po infikování. Přežití bylo u každého modelu sledováno po dobu 3–6násobku průměrné doby do úhynu neléčených zvířat.

Léčba tekovirimátem po dobu 14 dnů vedla ke statisticky významnému zvýšení přežití ve srovnání s placebem, s výjimkou podávání makakům jávským od 6. dne po infikování (tabulka 4).

Tabulka 4: Míry přežití ve studiích léčby tekovirimátem u makaků jávských a novozélandských bílých králíků s klinickými známkami onemocnění vyvolaného ortopoxvirem

	Zahájení léčby ^a	Procento přežití (počet přeživších / n)		p-hodnota ^b	Rozdíl v míře přežití ^c (95% CI) ^d
		Placebo	Tekovirimát		
Makakové jávští					
Studie 1	4. den	0 % (0/7)	80 % (4/5)	0,0038	80 % (20,8 %; 99,5 %)
Studie 2	4. den	0 % (0/6)	100 % (6/6)	0,0002	100 % (47,1 %; 100 %)
Studie 3	4. den	0 % (0/3)	83 % (5/6)	0,0151	83 % (7,5 %; 99,6 %)
	5. den		83 % (5/6)	0,0151	83 % (7,5 %; 99,6 %)
	6. den		50 % (3/6)	0,1231	50 % (-28,3 %; 90,2 %)
Novozélandští bílí králíci					
Studie 4	4. den	0 % (0/10)	90 % (9/10)	< 0,0001	90 % (50,3 %; 99,8 %)
Studie 5	4. den	NA ^e	88 % (7/8)	NA	NA

^a Léčba tekovirimátem byla zahájena den po infikování.

^b p-hodnota je z jednostranného Boschloo testu (s Berger-Boosovou modifikací $\gamma = 0,000001$) ve srovnání s placebem.

^c Procento přežití u zvířat léčených tekovirimátem minus procento přežití u zvířat léčených placebem.

^d Přesný 95% interval spolehlivosti založený na statistice skóre rozdílu v míře přežití.

^e Kontrolní skupina s placebem nebyla do této studie zahrnuta.

LEGENDA: NA = neuplatňuje se

Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

Byly vytvořeny modely PK/PD se subhumánními primáty (NHP) a králíky s cílem stanovit vztah expozice–odpověď mezi léčbou tekovirimátem a přežitím. Dávka a režim pro lidi byly následně zvoleny tak, aby poskytovaly expozice, které převyšují expozice spojené s plně účinnou dávkou u zvířat. Analýza modelů PK/PD ukazuje, že C_{\min} a AUC jsou nejprediktivnějšími parametry PK pro účinnost léčiva.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s tekovirimátem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace při léčbě ortopoxvirových onemocnění (pravých neštovic, mpox, kravských neštovic a vakcínie) (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

Tento léčivý přípravek byl registrován za „výjimečných okolností“. Znamená to, že z etických důvodů nebylo možné získat úplné informace o přínosech a rizicích tohoto léčivého přípravku. Evropská agentura pro léčivé přípravky každoročně vyhodnotí jakékoli nově dostupné informace a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Tekovirimát dosahuje maximálních plazmatických koncentrací 4 až 6 hodin po perorálním podání s jídlem.

Podání tekovirimátu s jídlem s mírným obsahem tuku a kalorií (~600 kalorií a ~25 g tuku) ve srovnání s podáním tekovirimátu nalačno (bez jídla) zvýšilo expozici léku (AUC) o 39 %.

Distribuce

Tekovirimát se ze 77,3–82,2 % váže na proteiny v lidské plazmě. Po jednorázové dávce 600 mg [¹⁴C]-tekovirimátu u zdravých subjektů byly koncentrace celkové radioaktivity ve všech časových bodech nižší v plné krvi ve srovnání s plazmou, přičemž poměr plné krve k plazmě se ve všech časových bodech pohyboval v rozmezí 0,62–0,90. Tekovirimát má vysoký objem distribuce (1 356 l).

Biotransformace

Na základě studií na lidech se tekovirimát metabolizuje za vzniku metabolitů M4 (N-{3,5-dioxo-4-azatetracyklo[5.3.2.0{2,6}.0{8,10}]dodec-11-en-4-yl}amin), M5 (3,5-dioxo-4-aminotetracyklo[5.3.2.0{2,6}.0{8,10}]dodec-11-en) a TFMBA (kyselina 4(trifluormethyl)benzoová). Žádný z metabolitů není farmakologicky aktivní.

Tekovirimát je substrátem UGT1A1 a UGT1A4. V moči byly nejhojněji zastoupenými složkami primární glukuronidový konjugát tekovirimátu a glukuronidový konjugát M4, které tvořily 24,4 %, resp. 30,3 % dávky. Žádný z glukuronidových konjugátů však nebyl nalezen jako hlavní metabolit v plazmě.

Eliminace

Po jednorázové dávce [¹⁴C]-tekovirimátu u zdravých subjektů bylo přibližně 95 % radioaktivity [¹⁴C] zachyceno v moči a stolici v průběhu 192 hodin po podání dávky, přičemž přibližně 73 % podané radioaktivity [¹⁴C] bylo zachyceno v moči a 23 % ve stolici, což naznačuje, že hlavní cestou vylučování je renální cesta. Vylučování mateřské sloučeniny ledvinami bylo minimální a představovalo méně než 0,02 %. Většina léčiva vylučovaného ledvinami je v glukuronidované formě. Ve stolici se vylučoval především nezměněný tekovirimát. Poločas rozpadu tekovirimátu byl 19,3 hod.

Linearita/nelinearita

Tekovirimát vykazuje lineární farmakokinetiku v rozmezí dávek 100–600 mg.

Zvláštní skupiny pacientů

U zdravých subjektů nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice tekovirimátu v závislosti na věku, pohlaví nebo rase.

Porucha funkce ledvin

U subjektů s poruchou funkce ledvin (na základě odhadované GFR) nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice tekovirimátu.

Porucha funkce jater

U subjektů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater (na základě Childova-Pughova skóre A, B nebo C) nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice tekovirimátu. Je však možné, že pacienti s těžkou poruchou funkce jater mohou mít vyšší hladiny nevázaného léčiva a metabolitů (viz body 4.2 a 5.2).

Pediatrickí pacienti

Farmakokinetika tekovirimátu nebyla u pediatrických pacientů hodnocena. Na základě populačního farmakokinetického modelování a simulace se očekává, že doporučený pediatrický dávkovací režim pro subjekty s tělesnou hmotností nejméně 13 kg povede k expozicím tekovirimátu, které jsou srovnatelné s expozicemi u dospělých subjektů ve věku 18 až 50 let.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Účinky v neklinických studiích byly pozorovány pouze při expozicích převyšujících maximální expozici u člověka, což svědčí o malém významu pro klinické použití.

Neklinická bezpečnost byla hodnocena v 28denních studiích na myších a 3měsíčních studiích na opicích. Expozice C_{max} na úrovni bez pozorovaného nežádoucího účinku v toxikologických studiích ve srovnání s C_{max} u člověka při doporučené dávce pro člověka (RHD) mají bezpečnostní rozpětí 23 u myši a 2,5 u opic. Pes je druhem citlivějším na tekovirimát a byl testován po jednorázové dávce nebo po opakovaných dávkách. Šest hodin po podání jednorázové dávky 300 mg/kg se u jednoho psa objevily křeče (tonické a klonické) s elektroencefalografem (EEG) odpovídajícím záchvatům. Tato dávka vyvolala u psa hodnotu C_{max} , která byla přibližně 4krát vyšší než nejvyšší C_{max} u člověka při RHD. U psa byla hladina bez pozorovaného nežádoucího účinku stanovena na 30 mg/kg s bezpečnostním rozpětím C_{max} při RHD 1.

Studie karcinogenity nebyly s tekovirimátem prováděny.

Tekovirimát nebyl genotoxický v testech *in vitro* ani *in vivo*.

Ve studii fertility a raného embryonálního vývoje na myších nebyly pozorovány žádné účinky tekovirimátu na fertilitu samic při expozicích tekovirimátu (AUC) přibližně 24krát vyšších, než je expozice člověka při RHD. Ve studii fertility a raného embryonálního vývoje na myších nebyly

pozorovány žádné biologicky významné účinky tekovirimátu na fertilitu samců nebo samic při expozicích tekovirimátu (AUC) přibližně 24krát vyšších, než je expozice člověka při RHD.

Studie reprodukční toxicity byly provedeny na myších a králících. Na základě pilotních studií byla pro definitivní studii na králících zvolena nejvyšší dávka 100 mg/kg a na myších 1 000 mg/kg. U králíka nebyla pozorována žádná embryofetální toxicita při dávkách do 100 mg/kg/den (0,4násobek expozice člověka při RHD) a u myši nebyla pozorována žádná embryofetální toxicita při dávkách do 1 000 mg/kg/den (přibližně 23krát vyšší než expozice člověka při RHD).

Při dávkách do 100 mg/kg/den (0,4násobek expozice člověka při RHD) nebyla u králíků pozorována žádná embryofetální toxicita. U králíků byla zjištěna maternální toxicita v dávce 100 mg/kg/den, která zahrnovala pokles tělesné hmotnosti a úmrtnost.

Dostupné toxikologické/bezpečnostní údaje u zvířat prokázaly vylučování tekovirimátu do mateřského mléka. V laktační studii při dávkách až 1 000 mg/kg/den byl při perorálním podání myším v 10. nebo 11. den laktace pozorován průměrný poměr tekovirimátu v mléce a plazmě až do přibližně 0,8 po 6 a 24 hodinách od podání dávky.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky

koloidní bezvodý oxid křemičitý
Sodná sůl kroskarmelózy (E 468)
Hypromelóza (E 464)
Monohydrát laktózy
Magnesium-stearát
Mikrokrytalická celulóza (E 460)
Natrium-lauryl-sulfát (E 487)

Obal tobolky

Želatina
Brilantní modř FCF (E 133)
Erythrosin (E 127)
Oranžová žlut' SY (E 110)
Oxid titaničitý (E 171)

Inkoust potisku

Šelak (E 904)
Oxid titaničitý (E 171)
Isopropylalkohol
Koncentrovaný roztok amoniaku (E 527)
Butanol
Propylenglykol
Simetikon

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let.

Obsah tobolek, které byly otevřeny a jejichž obsah byl smíchán s jídlem nebo tekutinou, mají být spotřebovány do 30 minut (viz bod 6.6).

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání po smíchání léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvičky z vysokohustotního polyethylenu (HDPE) s polypropylenovým uzávěrem s dětským bezpečnostním uzávěrem.

Velikost balení: 84 (2 lahvičky po 42) tvrdých tobolek.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

SIGA Technologies Netherlands B.V.

Prinsenhil 29,

Breda 4825 AX,

Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/21/1600/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 6. ledna 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ
OPATŘENÍ PRO REGISTRACI PŘÍPRAVKU ZA
VÝJIMEČNÝCH OKOLNOSTÍ**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO REGISTRACI PŘÍPRAVKU ZA VÝJIMEČNÝCH OKOLNOSTÍ

Tato registrace byla schválena za „výjimečných okolností“, a proto podle čl. 14 odst. 8 nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

Popis	Termín splnění
Neintervenční poregistrační studie	Poskytnout při každoročním přehodnocení a nejpozději 12 měsíců po posledním podání
<u>Zvláštní povinnost 1. SIGA-246-021: Observační terénní studie fáze 4 k vyhodnocení bezpečnosti a klinického přínosu u pacientů</u>	

Popis	Termín splnění
<p><u>léčených přípravkem TPOXX® (tekovirimát) po expozici viru pravých neštovic a klinické diagnózy onemocnění pravými neštovicemi.</u></p> <p>Za účelem další charakterizace účinnosti a bezpečnosti tekovirimátu při léčbě pravých neštovic má držitel rozhodnutí o registraci provést otevřenou terénní studii SIGA-246-021 a předložit její výsledky (podle protokolu), jakmile dojde k propuknutí neštovic.</p>	<p>tekovirimátu k léčbě pravých neštovic nebo po posledním sběru údajů v případě retrospektivního sběru údajů.</p>

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Tecovirimat SIGA 200 mg tvrdé tobolky
tecovirimatum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje tecovirimatum 200 mg (jako tecovirimatum monohydricum).

3 SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu a oranžovou žlut' SY (E 110). Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

84 (2 lahvičky po 42) tvrdých tobolek.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/21/1600/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Tecovirimat SIGA

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Tecovirimat SIGA 200 mg tobolky
tecovirimatum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje tecovirimatum 200 mg (jako tecovirimatum monohydricum).

3 SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu a oranžovou žlut' SY (E 110). Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

42 tvrdých tobolek.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/21/1600/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: Informace pro uživatele

Tecovirimat SIGA 200 mg tvrdé tobolky

tecovirimatum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Tecovirimat SIGA a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Tecovirimat SIGA užívat
3. Jak se přípravek Tecovirimat SIGA užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Tecovirimat SIGA uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Tecovirimat SIGA a k čemu se používá

Přípravek Tecovirimat SIGA obsahuje léčivou látku tekovirimát.

Přípravek Tecovirimat SIGA se používá k léčbě virových infekcí, jako jsou pravé neštovice, onemocnění mpox a kravské neštovice, u dospělých, dospívajících a dětí o tělesné hmotnosti nejméně 13 kg.

Přípravek Tecovirimat SIGA se také používá k léčbě komplikací po očkování proti pravým neštovicím.

Přípravek Tecovirimat SIGA působí tak, že zastavuje šíření viru. To pomůže vašemu tělu vytvořit si ochranu proti viru, dokud se neuzdravíte.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Tecovirimat SIGA užívat

Neužívejte přípravek Tecovirimat SIGA

- jestliže jste alergický(á) na Tecovirimat SIGA nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Tecovirimat SIGA se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem,

- pokud váš imunitní systém nefunguje správně nebo užíváte léky, které imunitní systém oslabují (např. vysoké dávky kortikosteroidů, imunosupresiva nebo léky k léčbě zhoubných nádorových onemocnění),
- pokud máte sníženou funkci jater nebo ledvin.

Děti s tělesnou hmotností méně než 13 kg

Tento přípravek nemá být podáván dětem s tělesnou hmotností méně než 13 kg.

Další léčivé přípravky a přípravek Tecovirimat SIGA

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Svého lékaře musíte informovat, pokud užíváte některý z následujících léčivých přípravků:

- repaglinid (lék používaný k optimalizaci hladiny cukru v krvi při cukrovce),
- omeprazol, lansoprazol nebo rabeprazol (používají se k léčbě vředů nebo pálení žáhy),
- midazolam (lék používaný k uspání osob před chirurgickým výkonem),
- bupropion (lék používaný k léčbě deprese),
- atorvastatin (lék používaný k léčbě vysoké hladiny cholesterolu),
- flurbiprofen (lék používaný k léčbě bolesti),
- methadon (lék používaný k léčbě bolesti nebo abstinenčních příznaků narkotik),
- darunavir, maravirok, rilpivirin (používají se k léčbě infekce virem HIV),
- sildenafil, tadalafil nebo vardenafil (používají se k léčbě problémů s erekcí),
- vorikonazol (lék používaný k léčbě plísňových infekcí),
- takrolimus (lék používaný k potlačení imunitního systému).

Užívání přípravku Tecovirimat SIGA s některým z těchto léků může způsobit, že Vaše léky nebudou správně účinkovat nebo zhorší jejich nežádoucí účinky. Váš lékař vám možná bude muset podat jiný lék nebo upravit dávku léku, který užíváte. Výše uvedený seznam léků, které může být nutné vašim lékařem změnit, není úplný.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Přípravek Tecovirimat SIGA se během těhotenství nedoporučuje.

Není známo, zda se přípravek Tecovirimat SIGA vylučuje do lidského mléka. Kojení se během léčby tímto léčivým přípravkem nedoporučuje. Informujte svého lékaře, pokud kojíte nebo plánujete kojít, dříve než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Neřídte a neobsluhujte stroje, pokud pociťujete závratě.

Přípravek Tecovirimat SIGA obsahuje laktózu a oranžovou žlut' SY (E 110)

- Přípravek Tecovirimat SIGA obsahuje laktózu. Pokud vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.
- Tento léčivý přípravek obsahuje také barvivo oranžovou žlut' SY (E 110). Může způsobit alergické reakce.

3. Jak se přípravek Tecovirimat SIGA užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Dospělí, dospívající a děti o tělesné hmotnosti nejméně 13 kg

Doporučené dávky jsou uvedeny v tabulce níže.

Tělesná hmotnost	Dávka
13 kg až méně než 25 kg	Jedna tobolka přípravku Tecovirimat SIGA 200 mg každých 12 hodin po dobu 14 dní (200 mg dvakrát denně)
25 kg až méně než 40 kg	Dvě tobolky přípravku Tecovirimat SIGA 200 mg každých 12 hodin po dobu 14 dní (400 mg dvakrát denně)
40 kg až méně než 120 kg	Tři tobolky přípravku Tecovirimat SIGA 200 mg každých 12 hodin po dobu 14 dní (600 mg dvakrát denně)
120 kg a více	Tři tobolky přípravku Tecovirimat SIGA 200 mg každých 8 hodin po dobu 14 dní (600 mg třikrát denně)

Způsob podání

Přípravek Tecovirimat SIGA se má užívat do 30 minut po jídle s mírným obsahem kalorií a tuku.

Dospělí, dospívající a děti, kteří mají potíže s polykáním tobolek

Pacientům, kteří nejsou schopni tobolky spolknout, může lékař doporučit otevření tvrdé tobolky a smíchání jejího obsahu s 30 ml tekutiny (např. mléka, čokoládového mléka) anebo měkkého jídla (např. jablečného pyré, jogurtu).

Před přípravou i po ní si umyjte a osušte ruce. Tobolku opatrně otevřete, aby se obsah nevysypal nebo neunikl do vzduchu. Držte tobolku víčkem nahoru a stáhněte víčko z těla tobolky. Ke smíchání použijte malou nádobku. Celý obsah tobolky smíchejte se 30 ml tekutiny (např. mléka) nebo měkké potraviny (např. jogurtu). Směs musí být podána pacientovi do 30 minut po smíchání a do 30 minut po jídle.

Doporučené dávkování pro děti, dospívající a dospělé a pokyny pro přípravu jsou uvedeny v tabulce níže.

Tělesná hmotnost	Dávka tekovirimátu	Množství tekutiny nebo měkké potraviny	Počet tobolek	Pokyny pro přípravu směsi potraviny a tekovirimátu
13 kg až méně než 25 kg	200 mg	2 polévkové lžice	1 tobolka přípravku Tekovirimát SIGA	Smíchejte celý obsah 1 tobolky přípravku Tecovirimat SIGA se 2 polévkovými lžicemi tekutiny nebo měkkého jídla.
25 kg až méně než 40 kg	400 mg	2 polévkové lžice	2 tobolky přípravku Tekovirimát SIGA	Smíchejte celý obsah 2 tobolek přípravku Tecovirimat SIGA se 2 polévkovými lžicemi tekutiny nebo měkkého jídla.
40 kg až méně než 120 kg	600 mg	2 polévkové lžice	3 tobolky přípravku Tekovirimát SIGA	Smíchejte celý obsah 3 tobolek přípravku Tecovirimat SIGA se 2 polévkovými lžicemi tekutiny nebo měkkého jídla.
120 kg a více	600 mg	2 polévkové lžice	3 tobolky přípravku Tecovirimat SIGA	Smíchejte celý obsah 3 tobolek přípravku Tecovirimat SIGA se 2 polévkovými lžicemi tekutiny nebo měkkého jídla.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Tecovirimat SIGA, než jste měl(a)

Informujte svého lékaře, pokud užijete příliš mnoho tobolek přípravku Tecovirimat SIGA, aby Vás lékař mohl sledovat, zda se u Vás neobjeví známky nebo příznaky nežádoucích účinků.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Tecovirimat SIGA

Pokud vynecháte dávku, přeskočte ji a pokračujte další plánovanou dávkou. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Tecovirimat SIGA, Vaše příznaky se mohou vrátit nebo zhoršit.

Nepřestávejte užívat přípravek Tecovirimat SIGA před ukončením léčby nebo bez předchozí porady s lékařem nebo lékárníkem.

Pokud po užití přípravku Tecovirimat SIGA zvracíte

Pokud se zvracení dostaví do 30 minut po užití přípravku Tecovirimat SIGA, můžete si ihned vzít další dávku. Pokud se zvracení dostaví za delší dobu než 30 minut po užití přípravku Tecovirimat SIGA, neužívejte další dávku a pokračujte další plánovanou dávkou.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pokud se u vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou se projevit u více než 1 z 10 osob)

- Bolest hlavy

Časté nežádoucí účinky (mohou se projevit až u 1 z 10 osob)

- Závratě
- Pocit na zvracení nebo zvracení
- Průjem
- Bolest břicha

Méně časté nežádoucí účinky (mohou se projevit až u 1 ze 100 osob)

- Snížená chuť k jídlu
- Zvýšené hladiny jaterních enzymů
- Deprese nebo úzkost
- Podrážděnost
- Deprese
- Panické ataky
- Migréna
- Pocit únavy nebo spavost nebo nespavost
- Neschopnost soustředit se nebo nízká pozornost
- Poruchy chuti
- Brnění nebo necitlivost rukou, nohou nebo úst
- Bolest v ústech
- Zácpa
- Nadýmání
- Trávicí potíže nebo žaludeční nevolnost
- Břišní potíže nebo nadmutí
- Sucho v ústech
- Suché nebo popraskané rty
- Ulcerace v ústech
- Říhání
- Pálení žáhy
- Svědění nebo vyrážka (kopřivka)
- Bolest a ztuhlost kloubů
- Horečka
- Zimnice
- Malátnost
- Bolest
- Pocit žízně
- Pokud podstoupíte vyšetření elektrické aktivity mozku zvané elektrocefalogram, může ukázat abnormální hodnoty elektrické aktivity mozku.
- Pokud vám bude proveden krevní test, může se ukázat, že máte nižší počet červených krvinek, bílých krvinek nebo krevních destiček než obvykle.
- Zvýšená nebo nepravidelná tepová frekvence

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Tecovirimat SIGA uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na lahvičce a krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že je tobolka rozbitá či jakkoli poškozená.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Tecovirimat SIGA obsahuje

- Léčivou látkou je odpovídající tecovirimatum 200 mg jako tecovirimatum monohydricum.
- Dalšími složkami jsou:
Jádro tobolky: koloidní bezvodý oxid křemičitý, sodná sůl kroskarmelózy, E 468), hypromelóza (E 464), monohydrát laktózy, magnesium-stearát, mikrokrystalická celulóza (E 460) a natrium-lauryl-sulfát (E 487).
Obal tobolky: želatina, brilantní modř FCF (E 133), erythrosin (E 127), oranžová žluť SY (E 110) a oxid titaničitý (E 171).
Inkoust potisku: šelak (E 904), oxid titaničitý (E 171), isopropylalkohol, koncentrovaný roztok amoniaku (E 527), butanol, propylenglykol a simetikon.

Jak přípravek Tecovirimat SIGA vypadá a co obsahuje toto balení

- Přípravek Tecovirimat SIGA jsou oranžové a černé tobolky a na každé je bílým inkoustem vytištěn nápis „SIGA®“ a „ST-246“. Tobolky jsou dlouhé 21,7 milimetru a v průměru měří 7,64 milimetru.
- Přípravek Tecovirimat SIGA je k dispozici v balení obsahujícím 84 (2 lahvičky po 42) tobolek.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Tento léčivý přípravek byl registrován za „výjimečných okolností“. Znamená to, že z etických důvodů nebylo možné získat o tomto léčivém přípravku úplné informace. Evropská agentura pro léčivé přípravky každoročně vyhodnotí jakékoli nové informace týkající se tohoto léčivého přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>.