

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

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

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tecovirimat SIGA 200 mg kova kapseli

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kova kapseli sisältää tekovirimaattimonohydraattia, joka vastaa 200 mg tekovirimaattia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kapseli sisältää 31,5 mg laktoosia (monohydraattina) ja 0,41 mg paraoranssia (E110).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kova kapseli (kapseli)

Läpikuultamaton liivatekapseli, jossa oranssi runko-osa ja musta hattuosa. Sisältää valkoista tai lähes valkoista jauhetta. Runko-osaan on painettu ”SIGA” ja SIGA-logo (kaareva kolmio, jonka sisällä on kirjaimia), jonka perässä on ”®” valkoisella musteella. Hattuosaan on painettu ”ST-246®” valkoisella musteella. Kapselit ovat 21,7 mm pitkiä ja niiden halkaisija on 7,64 mm.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Tecovirimat SIGA on tarkoitettu seuraavien virusinfektioiden hoitoon aikuisilla ja vähintään 13 kg painavilla lapsilla:

- isorokko
- apinarokko
- lehmärokko

Tecovirimat SIGA on myös tarkoitettu isorokkorokotuksen seurauksena replikoituneen vaccinia-viruksen aiheuttamien komplikaatioiden hoitoon aikuisilla ja vähintään 13 kg painavilla lapsilla (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Tecovirimat SIGAa tulee käyttää virallisten suositusten mukaisesti.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Tekovirimaattihoido tulee aloittaa mahdollisimman pian diagnoosin jälkeen (ks. kohta 4.1).

*Aikuiset ja vähintään 13 kg painavat lapset*  
Suositeltavat annokset on esitetty taulukossa 1.

#### **Taulukko 1. Suositeltava annos painon mukaan**

<b>Paino</b>	<b>Annostus</b>	<b>Kapseleiden lukumäärä</b>
13 – < 25 kg	200 mg 12 tunnin välein 14 vuorokauden ajan	yksi 200 mg:n Tecovirimat-kapseli
25 – < 40 kg	400 mg 12 tunnin välein 14 vuorokauden ajan	kaksi 200 mg:n Tecovirimat-kapselia
≥ 40 kg	600 mg 12 tunnin välein 14 vuorokauden ajan	kolme 200 mg:n Tecovirimat-kapselia

#### *Uudelleen annostelu oksentamisen jälkeen*

Jos henkilö oksentaa 30 minuutin sisällä kovien tecovirimat-kapselien ottamisesta, toinen annos voidaan antaa välittömästi. Jos oksentaminen tapahtuu yli 30 minuutin jälkeen kovien tecovirimat-kapselien ottamisesta, lisäännosta ei tule antaa ja normaalia annostusta tulee jatkaa 12 tunnin kuluttua.

#### Erityiset potilasryhmät

##### *Iäkkäät potilaat*

Annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

##### *Maksan vajaatoiminta*

Annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

##### *Pediatriset potilaat*

Tecovirimatia ei pidä antaa alle 13 kg painaville lapsille. Suositeltavaa annoskokoa ei ole määritelty.

#### Antotapa

Suun kautta.

Kovat Tecovirimat-kapselit tulee ottaa 30 minuutin kuluessa kohtalaisesti tai runsaasti rasvaa sisältävän aterian jälkeen (ks. kohta 5.2).

Jos potilas ei pysty nielemään kovia Tecovirimat-kapseleita, kapselit voidaan avata ja sisältö voidaan sekoittaa noin 30 ml:aan nestettä (esim. maito) tai pehmeää ruokaa (esim. jugurtti) ja niellä 30 minuutin kuluessa aterian syömisestä (ks. kohdat 5.2 ja 6.3).

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Samanaikaisesti käytettävät muut lääkevalmisteet

Repaglinidin ja tekovirimaatin samanaikainen käyttö saattaa aiheuttaa lievää tai kohtalaista hypoglykemiaa (ks. kohta 4.5). Veren glukoosipitoisuuksia ja hypoglykemian oireita tulee tarkkailla, kun tekovirimaattia annetaan repaglinidin kanssa.

Midatsolaamin ja tekovirimaatin samanaikainen käyttö saattaa heikentää midatsolaamin vaikutusta (ks. kohta 4.5). Midatsolaamin vaikutusta tulee tarkkailla, kun tekovirimaattia annetaan midatsolaamin kanssa.

#### Munuaisten vajaatoiminta

Varovaisuutta tulee noudattaa, kun tekovirimaattia käytetään potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, koska tästä potilasryhmästä on tietoa vain rajallisesti ja lääkkeen ja metaboliittien sitoutumaton osuus saattaa olla korkeampi (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

#### Maksan vajaatoiminta

Varovaisuutta tulee noudattaa, kun tekovirimaattia käytetään potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, koska tästä potilasryhmästä on tietoa vain rajallisesti ja lääkkeen ja metaboliittien sitoutumaton osuus saattaa olla korkeampi (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

#### Heikentynyt immuunivaste

Tekovirimaatin turvallisuutta ja tehoa ei ole arvioitu yksilöillä, joilla on heikentynyt immuunivaste. Eläinmalleilla tehdyt prekliiniset tutkimukset osoittavat, että tekovirimaatin teho saattaa olla heikompi yksilöillä, joiden immuunivaste on heikentynyt. (Ks. kohta 5.1).

#### Apuaineet

Tämä lääke sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääke sisältää paraoranssia (E110). Saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset tekovirimaattiin

Tekovirimaatti on UGT1A1:n, 1A3:n ja 1A4:n substraatti. Tekovirimaatin ja näiden UGT-entsyymien voimakkaiden estäjien tai induktorien samanaikaisella käytöllä ei odoteta olevan kliinisesti merkittävää vaikutusta tekovirimaattialtistuksiin.

#### Tekovirimaatin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Tekovirimaatti ja sen M4-metaboliitti ovat sytokromi P450 (CYP)3A:n ja CYP2B6:n induktoreita. Samanaikainen käyttö tekovirimaatin kanssa saattaa pienentää herkkien CYP3A4:n tai CYP2B6:n substraattien altistuksia plasmassa, mikä saattaa lopulta heikentää tehoa. Tarkkailu on suositeltavaa, kun tekovirimaattia käytetään samanaikaisesti sellaisten CYP3A4:n ja CYP2B6:n substraattien kanssa, joiden terapeuttinen leveys on kapea. Taulukossa 2 on esimerkkejä.

Tekovirimaatti on heikko CYP2C8:n ja CYP2C19:n estäjä. Samanaikainen käyttö tekovirimaatin kanssa saattaa lisätä herkkien CYP2C8:n tai CYP2C19:n substraattien altistuksia plasmassa, mikä saattaa lisätä haittavaikutuksia. Tarkkailu on suositeltavaa, kun tekovirimaattia käytetään samanaikaisesti sellaisten CYP2C8:n ja CYP2C19:n substraattien kanssa, joiden terapeuttinen leveys on kapea. Taulukossa 2 on esimerkkejä.

**Taulukko 2. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa ja annossuositukset**

<b>Lääkevalmiste terapia-alueittain<sup>a</sup></b>	<b>Vaikutus lääkevalmisteen tasoihin. Keskimääräinen prosentuaalinen muutos AUC- ja C<sub>max</sub>-arvoissa</b>	<b>Tekovirimaatin kanssa samanaikaista käyttöä koskeva suositus</b>
<b>CCR5-antagonistit</b>		
Maraviroki	Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Odotettu AUC: ↓ C <sub>max</sub> : ↓	Maravirokin plasmapitoisuuksien pienentymisen riskiä ei voida sulkea pois (CYP3A4:n substraatti).  Tekovirimaatin ja maravirokin yhdistelmää käytettäessä tulee noudattaa varovaisuutta.
<b>Diabeteslääkkeet</b>		
Repaglinidi <sup>a</sup> (2 mg)	Repaglinidi AUC: ↑ 27 % C <sub>max</sub> : ↑ 27 %	Tekovirimaatti on heikko CYP2C8:n estäjä, ja se lisää repaglinidin pitoisuuksia plasmassa.  Repaglinidin ja tekovirimaatin samanaikainen käyttö saattaa aiheuttaa lievää tai kohtalaista hypoglykemiaa. Veren glukoosipitoisuuksia ja hypoglykemian oireita tulee tarkkailla potilailla, kun tekovirimaattia annetaan samanaikaisesti repaglinidin kanssa.
<b>FOSFODIESTERAASI-TYYPPI-5:n (PDE-5) ESTÄJÄT</b>		
Sildenafilii Tadalafiili Vardenafiili	Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Odotettu AUC: ↓ C <sub>max</sub> : ↓	PDE-5:n estäjän plasmapitoisuuksien pienentymisen riskiä ei voida sulkea pois (CYP3A4:n substraatti).  Tekovirimaatin ja PDE-5:n estäjien yhdistelmää käytettäessä tulee noudattaa varovaisuutta.
<b>HMG-CO-A-reduktaasin estäjät</b>		
Atorvastatiini	Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Odotettu AUC: ↓ C <sub>max</sub> : ↓	Atorvastatiinin plasmapitoisuuksien pienentymisen riskiä ei voida sulkea pois (CYP3A4:n substraatti).  Tekovirimaatin ja atorvastatiinin yhdistelmää käytettäessä tulee noudattaa varovaisuutta.
<b>Immuunisalpaajat</b>		
Takrolimuusi	Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Odotettu AUC: ↓ C <sub>max</sub> : ↓	Takrolimuusin plasmapitoisuuksien pienentymisen riskiä ei voida sulkea pois (CYP3A4:n substraatti).  Tekovirimaatin ja takrolimuusin yhdistelmää käytettäessä tulee noudattaa varovaisuutta.
<b>Keskushermostoa lamaavat lääkkeet</b>		
Midatsolaami <sup>a</sup> (2 mg)	Midatsolaami AUC: ↓ 32 % C <sub>max</sub> : ↓ 39 %	Tekovirimaatti on heikko CYP3A4:n induktori ja se pienentää midatsolaamin pitoisuuksia plasmassa.  Midatsolaamin vaikutusta tulee tarkkailla ja annosta säätää tarpeen mukaan.
<b>Masennuslääkkeet</b>		
Bupropioni <sup>a</sup> (150 mg)	Vähentynyt bupropioni AUC: ↓ 15 % C <sub>max</sub> : ↓ 14 %	Annosta ei tarvitse muuttaa. Bupropionin vaikutusta tulee tarkkailla.
<b>Narkoottiset kipulääkkeet</b>		

Metadoni	Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Odotettu AUC: ↓ C <sub>max</sub> : ↓	Metadonin plasmapitoisuuksien pienentymisen riskiä ei voida sulkea pois (CYP2B6:n substraatti).  Tekovirimaatin ja metadonin yhdistelmää käytettäessä tulee noudattaa varovaisuutta.
<b>Proteaaasin estäjät</b>		
Darunaviiri	Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Odotettu AUC: ↓ C <sub>max</sub> : ↓	Darunaviirin plasmapitoisuuksien pienentymisen riskiä ei voida sulkea pois (CYP3A4:n substraatti).  Tekovirimaatin ja darunaviirin yhdistelmää käytettäessä tulee noudattaa varovaisuutta.
<b>Protonipumpun estäjät</b>		
Omepratsoli <sup>a</sup> (20 mg)	Omepratsoli AUC: ↑ 73% C <sub>max</sub> : ↑ 83%	Tekovirimaatti on heikko CYP2C19:n estäjä ja lisää omepratsolin pitoisuuksia plasmassa.
Lansopratsoli Rabepratsoli	Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Odotettu AUC: ↑ C <sub>max</sub> : ↑	Tekovirimaatin ja protonipumpun estäjien yhdistelmää käytettäessä tulee noudattaa varovaisuutta.
<b>Sienilääkkeet</b>		
Vorikonatsoli	Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Odotettu AUC: ↑ C <sub>max</sub> : ↑	Vorikonatsolin plasmapitoisuuksien suurentumisen riskiä ei voida sulkea pois (CYP2C19:n substraatti).  Tekovirimaatin ja vorikonatsolin yhdistelmää käytettäessä tulee noudattaa varovaisuutta.
<b>Steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet</b>		
Flurbiprofeeni <sup>a</sup> (50 mg)	Flurbiprofeeni AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Annosta ei tarvitse muuttaa.
<b>Viruslääkkeet – ei-nukleosidiset käänteisokopioijan estäjät</b>		
Rilpiviriini	Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Odotettu AUC: ↓ C <sub>max</sub> : ↓	Rilpiviriinin plasmapitoisuuksien pienentymisen riskiä ei voida sulkea pois (CYP3A4:n substraatti).  Tekovirimaatin ja rilpiviriinin yhdistelmää käytettäessä tulee noudattaa varovaisuutta.

<sup>a</sup> Näitä yhteisvaikutuksia on tutkittu terveillä aikuisilla ja niissä on arvioitu kaksi kertaa vuorokaudessa otettujen toistuvien 600 mg tekovirimaattiannosten vaikutusta yksittäisannoksisen koesubstraatin farmakokinetiikkaan.

### Rokote

Yhteisvaikutustutkimuksia rokotteiden kanssa ei ole tehty ihmisillä. Joissakin eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on osoitettu, että tekovirimaatin samanaikainen anto elävän isorokkorokotteen (vaccinia virus) kanssa saattaa heikentää immuunivastetta rokotteelle.

### Pediatriiset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tekovirimaatin käytöstä raskaana oleville naisille.

Ei ole tehty riittäviä eläinkokeita lisääntymistoksisuuden selvittämiseksi (ks. kohta 5.3).

Tekovirimaatin käyttöä ei suositella raskauden aikana.

### Imetys

Ei tiedetä, erittykö/erittyvätkö tekovirimaatin metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

Olemassa olevat toksikologiset/turvallisuustiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet tekovirimaatin erittyvän rintamaitoon (ks. kohta 5.3).

Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

Rintaruokinta on lopetettava tekovirimaattihoidon ajaksi.

### Hedelmällisyys

Tekovirimaatin vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu.

Tekovirimaatti heikensi hedelmällisyyttä uroshiirillä kivistöksisuudesta johtuen (ks. kohta 5.3).

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tekovirimaatilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaille tulee kertoa mahdollisesta huimauksesta ja heitä tulee varoittaa ajamisesta ja koneiden käytöstä, ennen kuin he tietävät kuinka tekovirimaatti vaikuttaa heihin.

## 4.8 Haittavaikutukset

### Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Yleisemmin ilmoitetut lääkkeen haittavaikutukset olivat päänsärky (12,3 %) ja pahoinvointi (4,5 %).

### Taulukoitu yhteenveto haittavaikutuksista

Haittavaikutukset on luokiteltu elinjärjestelmäluokan ja esiintymistiheyden mukaan.

Esiintymistiheysluokat on määriteltä seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

### **Taulukko 3. Kliinisissä tutkimuksissa raportoitujen haittavaikutuksen esiintymistiheys elinjärjestelmäluokan mukaan**

<b>Elinjärjestelmäluokka</b>	<b>Hyvin yleinen</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>
Veri ja imukudos			Alentunut hematokriitti Alentunut hemoglobiini Leukopenia Trombosytopenia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			Vähentynyt ruokahalu
Maksa ja sappi			Kohonneet maksa-arvot
Psyykkiset häiriöt			Ahdistuneisuus Masennus Dysforia Ärtyneisyys Paniikkikohtaus
Hermosto	Päänsärky	Huimaus	Tarkkaavaisuushäiriö

			Makuhäiriö Poikkeava aivosähkökäyrä Unettomuus Migreeni Uneliaisuus Parestesia
Sydän			Nopeutunut sydämen syke Palpitaatiot
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Suunielun kipu
Ruoansulatuselimistö		Ylävatsakipu Epämukava tunne vatsassa Ripuli  Pahoinvointi Oksentelu	Vatsan turvotus Aftainen haavauma Halkeilevat huulet Ummetus Kuiva suu Dyspepsia Röyhtäily Ilmavaivat Ruokatorven refluksitauti Hitaasti toimiva suoli Parestesia suussa
Iho ja ihonalainen kudos			Palpoitava purppura Yleistynyt kutina Ihottuma Kutiava ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos			Nivelkipu Osteoartriitti
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			Vilunväristykset Väsymys Hermostuneisuuden tunne Huonovointisuus Kipu Kuume Jano

#### Pediatriset potilaat

Tekovirimaattia ei ole tutkittu lapsilla.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

#### **4.9 Yliannostus**

Yliannostustapauksissa potilaita tulee tarkkailla haittavaikutusten varalta. Hemodialyysi ei poista tekovirimaattia merkittävästi, jos potilas on saanut yliannostuksen.

### **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

#### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systeeminen viruslääke, muut viruslääkkeet, ATC-koodi: J05AX24.



## Vaikutusmekanismi

Tekovirimaatti estää orthopoxvirus VP37:n proteiinin aktiivisuuden. VP37-proteiini on koodattu hyvin säilyneeseen geeniin kaikissa orthopoxvirussuvun jäsenissä. Tekovirimaatti estää VP37:n vuorovaikutuksen solun Rab9 GTPaasin ja TIP47:n välillä, mikä estää vapautumiskykyisten vaipan ympäröivien virionien muodostumisen, mikä on välttämätöntä viruksen leviämiseksi solusta soluun ja kauas.

## Aktiivisuus soluviljelmässä

Soluviljelyanalyysissä tekovirimaatin vaikuttavat pitoisuudet, jotka vähensivät viruksen aiheuttamaa sytopaattista vaikutusta 50 % (EC<sub>50</sub>), olivat 0,016–0,067 µM, 0,014–0,039 µM, 0,015 µM ja 0,009 µM isorokon, apinarokon, kanirokon ja vaccinia-virusten kohdalla vastaavasti.

## Resistenssi

Tiedossa ei ole yhtään tapausta luonnossa esiintyvistä tekovirimaattiresistenteistä orthopoxviruksista, vaikka tekovirimaattiresistenssi saattaa kehittyä lääkevalinnalla. Tekovirimaatilla on suhteellisen matala resistenssikynnys, ja tietyt aminohapposubstituutiot kohde-VP37-proteiinissa voivat vähentää tekovirimaatin antiviraalista aktiviteettia merkittävästi. Mahdollinen resistenssi tekovirimaatille tulee huomioida sellaisten potilaiden kohdalla, jotka eivät joko reagoi hoitoon tai joiden sairaus pahenee uudelleen alkuvaiheen vasteen jälkeen.

## Prekliininen teho

Tehokkuustutkimuksia on tehty apinarokkoviruksen saaneilla cynomolgus -makakiapinoilla ja kanirokkoviruksen saaneilla New Zealand White (NZW) -kaneilla. Näiden tutkimusten ensisijainen tehon päätetapahtuma oli eloonjääminen. Kädellisillä tehdyissä tutkimuksissa cynomolgus-makakeille annettiin suonensisäisesti tappava annos 5 x 10<sup>7</sup> plakkia muodostavaa yksikköä apinarokkovirusta. Tekovirimaattia annettiin suun kautta kerran vuorokaudessa annostasolla 10 mg/kg 14 vuorokauden ajan alkaen päivänä 4, 5 tai 6 altistumisen jälkeen. Kaneilla tehdyissä tutkimuksissa NZW-kaneille annettiin ihonalaisesti tappava annos 1 000 plakkia muodostavaa yksikköä kanirokkovirusta. Tekovirimaattia annettiin suun kautta kerran vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan annostasolla 40 mg/kg alkaen päivänä 4 altistumisen jälkeen. Tekovirimaatin annostuksen ajoituksen tarkoituksena näissä tutkimuksissa oli arvioida tehoa, kun hoito aloitetaan sen jälkeen kun eläimelle on kehittynyt kliinisiä merkkejä sairaudesta, erityisesti rokkoleesiot iholla cynomolgus-makakeilla ja kuume kaneilla. Sairausten kliiniset merkit näkyivät joissakin eläimissä päivinä 2–3 altistumisen jälkeen, mutta kaikissa eläimissä päivänä 4 altistumisen jälkeen. Eloonjäämistä seurattiin 3–6 kertaa verrattuna kuolemaan johtaneeseen keskimääräiseen aikaan hoitamattomien eläinten kohdalla kussakin mallinnuksessa.

14 vuorokautta kestänyt tekovirimaattihoido paransi tilastollisesti merkittävästi eloonjäämistä suhteessa plaseboon, paitsi kun sitä annettiin cynomolgus-makakeille alkaen päivänä 6 altistumisen jälkeen (taulukko 4.)

**Taulukko 4. Tekovirimaattihoidoa koskevien tutkimusten eloonjäämisasteet cynomolgus-makakeilla ja NZW-kaneilla, joilla on kliinisiä merkkejä orthopoxvirustaudista**

	Hoidon aloitus <sup>a</sup>	Eloonjäämisprosentti (eloonjääneiden lkm / n)		p-arvo <sup>b</sup>	Eloonjäämisasteen ero <sup>c</sup> (95 % luottamusväli) <sup>d</sup>
		Lumelääke	Tekovirimaatti		
<b>Cynomolgus-makakit</b>					
Tutkimus 1	Päivä 4	0 % (0/7)	80 % (4/5)	0,0038	80 % (20,8 %, 99,5 %)
Tutkimus 2	Päivä 4	0 % (0/6)	100 % (6/6)	0,0002	100 % (47,1 %, 100 %)
Tutkimus 3	Päivä 4	0 % (0/3)	83 % (5/6)	0,0151	83 % (7,5 %, 99,6 %)
	Päivä 5		83 % (5/6)	0,0151	83 % (7,5 %, 99,6 %)

	Päivä 6		50 % (3/6)	0,1231	50 % (-28,3 %, 90,2 %)
<b>NZW-kanit</b>					
Tutkimus 4	Päivä 4	0 % (0/10)	90 % (9/10)	< 0,0001	90 % (50,3 %, 99,8 %)
Tutkimus 5	Päivä 4	NA <sup>c</sup>	88 % (7/8)	NA	NA

<sup>a</sup> Päivä, jolloin altistumisen jälkeinen tekovirimaattihoito aloitettiin.

<sup>b</sup> p-arvo on saatu 1-suuntaisesta Boschloon testistä (Berger-Boosin gammamuunnoksella = 0,000001) verrattuna plaseboon.

<sup>c</sup> Tekovirimaatilla hoidettujen eläinten eloonjäämisprosentti miinus plasebolla hoidettujen eläinten eloonjäämisprosentti.

<sup>d</sup> Tarkka 95 %:n luottamusväli perustuu pistetilastojen eroon eloonjäämisasteissa.

<sup>e</sup> Tässä tutkimuksessa ei ollut plasebokontrolloitua ryhmää.

**SELITE:** NA = Ei oleellinen

### Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Kädellisten ja kanien farmakokineettiset ja farmakodynaamiset mallit kehitettiin, jotta voitiin määrittellä tekovirimaattihoidon ja eloonjäämisen välinen altistus-vastesuhde. Annos ja hoito-ohjelma ihmiselle valittiin sen jälkeen, jotta saatiin altistustasot, jotka ylittävät tehokkaaseen annokseen yhdistettävät altistustasot eläimillä. Farmakokineettisten ja farmakodynaamisten mallien analyysit osoittavat, että  $C_{min}$  ja AUC ovat parhaita lääkkeen tehoa ennustavia farmakokineettisiä parametreja.

### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset tekovirimaatti-valmisteen käytöstä orthopoxvirustaudin (isorokko, apinarokko, lehmärokko ja vaccinia-virus) hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Tämän lääkevalmisteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellisiä tietoja eettisten syiden vuoksi. Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain mahdolliset uudet tiedot, ja tarvittaessa tämä valmisteyhteenvedo päivitetään.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

Tekovirimaatin huippupitoisuudet maksassa saavutetaan 4–6 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta suun kautta ruoan kanssa.

Kun tekovirimaatti otettiin kohtalaisesti rasvaa ja kaloreita (~ 600 kaloria ja ~ 25 g rasvaa) sisältävän aterian kanssa verrattuna paastotilassa otettuun annokseen, lääkealtistus (AUC) lisääntyi 39 %:lla.

### Jakautuminen

77,3–82,2 % tekovirimaatista sitoutuu ihmisellä plasman proteiineihin. Terveille tutkittaville annetun yhden 600 mg tekovirimaattiannoksen [<sup>14</sup>C]-jälkeen radioaktiivisuuden kokonaispitoisuudet olivat alhaisemmat kokoveressä verrattuna plasmaan kaikkina ajankohtina. Kokoveren ja plasman osuudet olivat 0,62–0,90 kaikkina ajankohtina. Tekovirimaatilla on suuri jakaantumistilavuus (1356 l).

### Biotransformaatio

Ihmistutkimusten perusteella, tekovirimaatti metaboloituu muodostaen metaboliitteja M4 (N-{3,5-diookso-4-atsatetrasyklo[5.3.2.0{2,6}.0{8,10}]dodek-11-en-4-yl}amiini), M5 (3,5-diookso-4-aminotetrasyklo[5.3.2.0{2,6}.0{8,10}]dodec-11-eeni) ja TFMBA (4 (trifluorometyyli)bentsoehappo). Mikään näistä metaboliiteista ei ole farmakologisesti aktiivinen.

Tekovirimaatti on UGT1A1:n ja UGT1A4:n substraatti. Ensisijainen tekovirimaatin glukuronidikonjugaatti ja M4:n glukuronidikonjugaatti olivat yleisimpiä komponentteja virtsassa, joiden osuudet olivat vastaavasti 24,4 % ja 30,3 % annoksesta. Mikään glukuronidikonjugaateista ei kuitenkaan ollut päämetaboliitti plasmassa.

### Eliminaatio

Terveille tutkittaville annetun yksittäisen [<sup>14</sup>C]-tekovirimaattiannoksen jälkeen noin 95 % [<sup>14</sup>C]-radioaktiivisuudesta erittyi virtsaan ja ulosteeseen 192 tunnin aikana annoksen ottamisesta. Noin 73 % annetusta [<sup>14</sup>C]-radioaktiivisuudesta erittyi virtsaan ja 23 % ulosteeseen, mikä osoittaa, munuaisten kautta poistuminen on tärkein erittymisreitti. Kanta-aineen erittyminen munuaisten kautta oli hyvin vähäistä, alle 0,02 %. Suurin osa munuaisten kautta erittyvästä lääkkeestä on glukuronidoidussa muodossa. Ulosteseen erittyi pääasiassa muuttumatonta tekovirimaattia. Tekovirimaatin terminaalinen puoliintumisaika oli 19,3 tuntia.

### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Tekovirimaatin farmakokinetiikka on lineaarinen annostasolla 100–600 mg.

### Erityiset potilasryhmät

Kliinisesti merkittäviä eroavaisuuksia tekovirimaatin farmakokinetiikassa ei havaittu terveillä tutkittavilla iän, sukupuolen tai rodun perusteella.

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Munuaisten vajaatoimintaa (arvioidun GFR-arvon perusteella) sairastavilla tutkittavilla ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroavaisuuksia tekovirimaatin farmakokinetiikassa.

### *Maksan vajaatoiminta*

Lievää, kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child Pugh -luokituksen A, B tai C perusteella) sairastavilla tutkittavilla ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroavaisuuksia tekovirimaatin farmakokinetiikassa. On kuitenkin mahdollista, että potilailla, jotka sairastavat vaikeaa maksan vajaatoimintaa, sitoutumattomat lääke- ja metaboliittitasot saattavat olla korkeammat (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

### *Pediatriset potilaat*

Tekovirimaatin farmakokinetiikkaa ei ole arvioitu lapsipotilailla. Vähintään 13 kg painaville pediatrisille tutkittaville suositeltavan annostuksen odotetaan saavan aikaan tekovirimaattialtistuksia, jotka ovat verrattavissa 18–50-vuotiaisiin aikuisiin tutkittaviin populaatiofarmakokineettisessä mallinnuksessa ja simulaatiossa.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Haittoja on koe-eläimillä todettu vain silloin, kun on käytetty altistusta, joka ylittää suurimman ihmisille käytettävän annostuksen niin, että asialla on kliinisen käytön kannalta vain vähäinen merkitys.

Ei-kliinistä turvallisuutta arvioitiin 28 päivää sekä 3 kuukautta kestävässä tutkimuksessa hiirillä ja apinoilla vastaavasti. Toksikologisissa tutkimuksissa  $C_{max}$ -altistuksilla häirtävaikutuksettomalla tasolla verrattuna ihmisen  $C_{max}$ -altistukseen ihmiselle suositellulla annoksella on turvallisuusmarginaali 23 hiiren perusteella ja 2,5 apinan perusteella. Koira on herkempi laji tekovirimaatille, ja sitä testattiin yksittäisannoksen tai toistuvien annosten jälkeen. Kuusi tuntia 300 mg/kg yksittäisannoksen jälkeen yhdellä koiralla oli kouristuksia (toonis-kloonisia), ja aivosähkökäyrä (EEG) oli yhteneväinen kouristuskohtauksen kanssa. Tämä annos saa koirassa aikaan  $C_{max}$ -pitoisuuden, joka on neljä kertaa

korkeampi kuin ihmisen korkein  $C_{max}$ -pitoisuus ihmiselle suositellulla annoksella. Koiralla haittavaikutuksettomaksi tasoksi määritettiin 30 mg/kg ja  $C_{max}$ -turvamarginaaliksi ihmiselle suositeltu annos 1.

Tekovirimaatilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

Tekovirimaatti ei ollut genotoksinen *in vitro*- ja *in vivo* -kokeissa.

Hedelmällisyyttä ja alkion varhaiskehitystä koskevassa hiirillä tehdyssä tutkimuksessa ei havaittu vaikutusta naarashiiren hedelmällisyyteen, kun tekovirimaattialtistus (AUC) ylitti ihmisen altistuksen noin 24-kertaisesti ihmiselle suositellulla annoksella. Hedelmällisyyttä ja alkion varhaiskehitystä koskevassa hiirillä tehdyssä tutkimuksessa ei havaittu biologisesti merkityksellistä vaikutusta naaras- tai uroshiiren hedelmällisyyteen, kun tekovirimaattialtistus (AUC) ylitti ihmisen altistuksen noin 24-kertaisesti ihmiselle suositellulla annoksella.

Lisääntymistoksisuustutkimuksia on tehty hiirillä ja kaneilla. Pilottitutkimusten perusteella lopulliseen tutkimukseen valittu korkein annos kanilla oli 100 mg/kg ja hiirellä 1000 mg/kg. Alkio- ja sikiötoksisuutta ei todettu kanilla 100 mg/kg/vrk alittavilla annoksilla (0,4-kertainen ihmisen altistukseen nähden ihmiselle suositeltua annosta käyttäen) eikä hiirellä 1000 mg/kg/vrk alittavilla annoksilla (noin 23 kertaa suurempi kuin ihmisen altistus ihmiselle suositeltua annosta käyttäen).

Alkio- ja sikiötoksisuutta ei todettu kanilla 100 mg/kg/vrk alittavilla annoksilla (0,4-kertainen ihmisen altistukseen nähden ihmiselle suositeltua annosta käyttäen). Emoon kohdistuvaa toksisuutta havaittiin kanilla annostasolla 100 mg/kg/vrk, johon liittyi painon laskua ja kuolleisuutta.

Olemassa olevat toksikologiset/turvallisuustiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet tekovirimaatin erittyvän rintamaitoon. Laktaatiota koskevassa tutkimuksessa 1000 mg/kg/vrk alittavilla annoksilla havaittu maidon ja plasman tekovirimaattipitoisuuden suhde oli enintään noin 0,8 kuusi ja 24 tuntia annoksen ottamisesta, kun lääke annettiin hiirelle suun kautta imetyspäivänä 10 tai 11.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Kapselin sisältö

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön  
Kroskarmelloosinatrium (E468)  
Hypromelloosi (E464)  
Laktoosimonohydraatti  
Magnesiumstearaatti  
Mikrokiteinen selluloosa (E460)  
Natriumlauryylisulfaatti (E487)

#### Kapselikuori

Liivate  
Briljanttisininen FCF (E133)  
Erytrosiini (E127)  
Paraoranssi (E110)  
Titaanidioksidi (E171)

#### Painomuste

Sellakka (E904)  
Titaanidioksidi (E171)

Isopropyylialkoholi  
Ammoniumhydroksidi (E527)  
Butyylialkoholi  
Propyleeniglykoli  
Simetikoni

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kestoaika**

5 vuotta.

Kapselit, jotka on avattu ja sekoitettu ruoan tai nesteiden kanssa, on otettava 30 minuutin sisällä (ks. kohta 6.6).

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Sekoitetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

Suurtiheksinen polyeteeni (HDPE) -pullo, jossa lapsiturvallinen polypropeeni (PP) -korkki. Pakkaus sisältää 84 kovaa kapselia (kaksi 42 kapselin pulloa).

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/21/1600/001

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 6.1.2022

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

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

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT JA RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON POIKKEUSOLOSUHTEISSA MYÖNNETTY MYYNTILUPA**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT JA RAJOITUKSET**

Reseptilääke.

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

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

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

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

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

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

## **E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON POIKKEUSOLOSUHTEISSA MYÖNNETTY MYYNTILUPA**

Koska tämä myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein asetuksen (EY) N:o 726/2004 14 artiklan 8 kohdan nojalla, myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

Kuvaus	Määräaika
<p>Myyntiluvan myöntämisen jälkeiset non-interventionaaliset tutkimukset:</p> <p><u>Erytisvaatimus (SOB) 1. SIGA-246-021: Vaiheen 4 havainnoiva kenttätutkimus, jossa arvioidaan turvallisuutta ja kliinistä hyötyä TPOXX® (tecovirimat) -lääkevalmisteella hoidetuilla potilailla variolavirusaltistuksen ja isorokkodiagnoosin jälkeen.</u></p> <p>Jotta tekovirimaatin tehokkuutta ja turvallisuutta isorokon hoidossa voidaan luonnehtia tarkemmin, myyntiluvan haltijan on valvottava avoimen kenttätutkimuksen SIGA-246-021 tuloksia ja toimitettava ne isorokkoepidemian puhkeamisen esiintyessä (hoitokäytännön mukaisesti).</p>	<p>Toimitettava vuosittain tehtävän uudelleenarvioinnin yhteydessä ja viimeistään 12 kuukautta isorokon hoitoon annetun viimeisen tekovirimaattiannoksen jälkeen tai viimeisen tiedonkeruun jälkeen, jos kyseessä on takautuva tiedonkeruu</p>



**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Tecovirimat SIGA 200 mg kova kapseli  
tekovirimaatti

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kova kapseli sisältää 200 mg tekovirimaattia (monohydraattina).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia ja paraoranssia (E110). Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

84 kovaa kapselia (kaksi 42 kapselin pulloa).

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Suun kautta.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 25 °C.  
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/21/1600/001

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Tecovirimat

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PULLO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Tecovirimat SIGA 200 mg kapseli  
tekovirimaatti

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kapseli sisältää 200 mg tekovirimaattia (monohydraattina).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia ja paraoranssia (E110). Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

42 kovaa kapselia.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Suun kautta.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytettävä alle 25 °C:ssa.  
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/21/1600/001

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## **Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

### **Tecovirimat SIGA 200 mg kova kapseli** tekovirimaatti

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

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

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

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Tecovirimat SIGA on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Tecovirimat SIGAa
3. Miten Tecovirimat SIGAa otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Tecovirimat SIGAn säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Tecovirimat SIGA on ja mihin sitä käytetään**

Tecovirimat SIGA sisältää vaikuttavaa ainetta tekovirimaattia.

Tecovirimat SIGAa käytetään virusinfektioiden, kuten isorokon, apinarokon ja lehmärokon, hoitoon aikuisilla ja vähintään 13 kg painavilla lapsilla.

Tecovirimat SIGAa käytetään myös isorokkorokotteiden aiheuttamien komplikaatioiden hoitoon.

Tecovirimat SIGA toimii estämällä viruksen leviämisen. Tämä auttaa elimistöä kehittämään oman suojan virusta vastaan, kunnes olo paranee.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Tecovirimat SIGAa**

##### **Älä ota Tecovirimat SIGAa**

- jos olet allerginen Tecovirimat SIGAlle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

##### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Tecovirimat SIGAa.

- Jos immuunijärjestelmäsi ei toimi kunnolla (immuunipuutos) tai otat lääkkeitä, jotka heikentävät immuunijärjestelmääsi (esim. korkea-annoksiset kortikosteroidit, immuunisalpaajat tai syöpälääkkeet).
- Jos sinulla on heikentynyt maksan tai munuaisten toiminta.



## **Alle 13 kg painavat lapset**

**Tätä lääkettä ei pidä antaa alle lapsille, jotka painavat alle 13 kg.**

### **Muut lääkevalmisteet ja Tecovirimat SIGA**

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Sinun täytyy kertoa lääkärille, jos otat jotakin seuraavista lääkkeistä.

- repaglinidi (diabeteksessa verensokeripitoisuuksien hallintaan käytetty lääke)
- omepratsoli, lansopratsoli tai rabepratsoli (käytetään mahahaavan tai närästyksen hoitoon)
- midatsolaami (potilaiden nukuttamiseen ennen leikkausta käytetty lääke)
- bupropioni (masennuksen hoitoon käytetty lääke)
- atrovastatiini (korkean kolesterolin hoitoon käytetty lääke)
- flurbiprofeeni (kivun hoitoon käytetty lääke)
- metadoni (kipuun tai huumausaineiden vieroitusoireisiin käytetty lääke)
- darunaviiri, maraviroki tai rilpiviriini (käytetään HIV-infektion hoitoon)
- sildenafili, tadalafili tai vardenafiili (käytetään erektiohäiriöiden hoitoon)
- vorikonatsoli (sieni-infektioiden hoitoon käytetty lääke)
- takrolimuusi (immuunijärjestelmän vaimentamiseen käytetty lääke)

Tecovirimat SIGAn ottaminen minkä tahansa näiden kanssa saattaa estää lääkettäsi toimimasta kunnolla tai pahentaa haittavaikutuksia. Lääkärisi voi joutua antamaan sinulle toista lääkettä tai muuttamaan ottamasi lääkkeen annostusta. Edellä oleva luettelo ei sisällä kaikkia mahdollisia lääkkeitä, joita lääkärisi voi joutua muuttamaan.

### **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Tecovirimat SIGAn käyttöä ei suositella raskauden aikana.

Ei tiedetä, erittykö Tecovirimat SIGA ihmisen rintamaitoon. Imetystä ei suositella tämän lääkkeen käytön aikana. Kerro lääkärille, jos imetät tai suunnittelet imettämistä ennen tämän lääkkeen käyttöä.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Älä aja tai käytä koneita, jos sinua pyörryttää.

### **Tecovirimat SIGA sisältää laktoosia ja paraoranssia (E110)**

- Tecovirimat SIGA sisältää laktoosia. Jos lääkärisi on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.
- Tämä lääke sisältää myös väriainetta nimeltä paraoranssi (E110). Se saattaa aiheuttaa allergisen reaktion.

## **3. Miten Tecovirimat SIGAa otetaan**

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

### Aikuiset ja vähintään 13 kg painavat lapset

Suosittelut annokset on ilmoitettu alla olevassa taulukossa.

<b>Paino</b>	<b>Annos</b>
13 – < 25 kg	Yksi 200 mg:n Tecovirimat SIGA -kapseli 12 tunnin välein 14 vuorokauden ajan (200 mg kahdesti vuorokaudessa)
25 – < 40 kg	Kaksi 200 mg:n Tecovirimat SIGA -kapselia 12 tunnin välein 14 vuorokauden ajan (400 mg kahdesti vuorokaudessa)
≥ 40 kg	Kolme 200 mg:n Tecovirimat SIGA -kapselia 12 tunnin välein 14 vuorokauden ajan (600 mg kahdesti vuorokaudessa)

### Antotapa

Tecovirimat SIGA tulee ottaa 30 minuutin kuluessa kohtalaisesti kaloreita ja rasvaa sisältävästä ateristiasta.

### Aikuiset ja lapset, joilla on vaikeuksia niellä kapseleita

Jos potilas ei pysty nielemään kapseleita, lääkäri voi suositella avaamaan kovan kapselin ja sekoittamaan sen sisällön 30 ml:aan nestettä (esim. maito, maitokaakao) tai pehmeää ruokaa (esim. omenasose, jogurtti).

Pese ja kuivaa kätesi ennen valmistelua ja sen jälkeen. Avaa kapseli varovasti, jotta sisältö ei valu tai haihdu ilmaan. Pidä kapselista kiinni hattuosan osoittaessa ylöspäin ja vedä hattuosa irti kapselin runko-osasta. Käytä sekoittamiseen pientä astiaa. Sekoita kapselin koko sisältö esimerkiksi 30 ml:aan nestettä (esim. maito) tai pehmeää ruokaa (esim. jogurtti). Seos tulee ottaa 30 minuutin kuluessa sekoittamisen jälkeen ja 30 minuutin kuluessa aterian syömisestä.

Suosittelavat annoskoot lapsille ja aikuisille sekä valmisteluohjeet on annettu alla olevassa taulukossa.

<b>Paino</b>	<b>Tecovirimat-annos</b>	<b>Nesteen tai pehmeän ruoan määrä</b>	<b>Kapseleiden lukumäärä</b>	<b>Ruoan ja tecovirimat-kapselin sekoitusohjeet</b>
13 – < 25 kg	200 mg	2 rkl	1 Tecovirimat-kapseli	Sekoita yhden Tecovirimat-kapselin koko sisältö kahteen ruokalusikalliseen nestettä tai pehmeää ruokaa.
25 – < 40 kg	400 mg	2 rkl	2 Tecovirimat-kapselia	Sekoita kahden Tecovirimat-kapselin koko sisältö kahteen ruokalusikalliseen nestettä tai pehmeää ruokaa.
≥ 40 kg	600 mg	2 rkl	3 Tecovirimat-kapselia	Sekoita kolmen Tecovirimat-kapselin koko sisältö kahteen ruokalusikalliseen nestettä tai pehmeää ruokaa.

### **Jos otat enemmän Tecovirimat SIGAa kuin sinun pitäisi**

Kerro lääkärille, jos otat liian monta Tecovirimat SIGA -kapselia, jotta hän voi tarkkailla sinua haittavaikutuksiin viittaavien merkkien tai oireiden varalta.

### **Jos unohdat ottaa Tecovirimat SIGAa**

Jos unohdat ottaa annoksen, jätä se väliin ja jatka seuraavalla aikataulun mukaisella annoksella. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

### **Jos lopetat Tecovirimat SIGAn otton, oireesi saattavat palata tai pahentua**

Älä lopeta Tecovirimat SIGAn ottoa ennen kuurin päättymistä tai puhumatta ensin lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

## **Jos oksennat Tecovirimat SIGA -annoksen ottamisen jälkeen**

Jos oksennat 30 minuutin sisällä Tecovirimat SIGA -annoksen ottamisen jälkeen, voit ottaa toisen annoksen heti. Jos oksennat yli 30 minuutin kuluttua Tecovirimat SIGA -annoksen ottamisen jälkeen, älä ota toista annosta vaan jatka seuraavalla aikataulun mukaisella annoksella.

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

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

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

Jos havaitset mitään seuraavista haittavaikutuksista, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa.

### **Hyvin yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä)**

- päänsärky

### **Yleiset (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä)**

- huimaus
- pahoinvointi tai oksentelu
- ripuli
- vatsakipu

### **Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta)**

- vähentynyt ruokahalu
- kohonnut maksa-arvot
- masennus tai ahdistus
- ärtyneisyys
- masennus
- paniikkikohtaukset
- migreeni
- väsyneisyys tai unisuus tai univaikeudet
- vaikeus keskittyä tai heikko keskittymiskyky
- makuhäiriöt
- käsien, jalkojen tai suun pistely tai puutuminen
- suukipu
- ummetus
- ilmavaivat
- ruoansulatushäiriöt tai vatsavaivat
- epä mukava tunne vatsassa tai vatsan turvotus
- kuiva suu
- kuivat tai halkeilevat huulet
- suun haavaumat
- röyhtäily
- närästys
- kutina tai ihottuma (nokkosihottuma)
- nivelkipu ja nivelten jäykkyys
- kuume
- vilunväristykset
- yleinen huonovointisuus

- kipu
- janon tunne
- jos aivojesi sähköistä toimintaa kuvataan aivosähkökäyrällä, lukemat saattavat osoittaa poikkeavaa aivojen sähköistä toimintaa
- jos sinulle tehdään verikokeita, ne saattavat osoittaa, että sinulla on vähemmän punasoluja, valkosoluja tai verihiutaleita kuin normaalisti
- nopeutunut sydämen syke (takykardia) tai epäsäännöllinen sydämen syke

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

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

### **5. Tecovirimat SIGAn säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim.) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Säilytä alle 25 °C.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat näkyviä muutoksia lääkevalmisteen ulkonäössä, kuten että kapseli on rikki tai vahingoittunut millään tavalla.

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

### **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

#### **Mitä Tecovirimat SIGA sisältää**

- Vaikuttava aine on tekovirimaatti-monohydraatti, joka vastaa 200 mg:aa tekovirimaattia.
- Muut aineet ovat:  
Kapselin ydin: Piidioksidi kolloidinen vedetön, kroskarmelloosinatrium (E468), hypromelloosi (E464), laktoosimonohydraatti, magnesiumstearaatti, selluloosa, mikrokiteinen selluloosa (E460) ja natriumlauryylisulfaatti (E487).  
Kapselikuori: liivate, briljanttisininen FCF (E133), erytrosiini (E127), paraoranssi (E110) ja titaanidioksidi (E171).  
Painomuste: sellakka (E904), titaanidioksidi (E171), isopropyylialkoholi, ammoniumhydroksidi (E527), butyylialkoholi, propyleeniglykoli ja simetikoni.

#### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)**

- Tecovirimat SIGA -kapselit ovat väriltään oransseja ja mustia, jokaisessa kapselissa on merkintä ”SIGA®” ja ”ST-246” valkoisella musteella. Kapselit ovat 21,7 mm pitkiä ja niiden halkaisija on 7,64 mm.
- Tecovirimat SIGAa on saatavana pakkauksessa, jossa on 84 kapselia (kaksi 42 kapselin pulloa).

#### **Myyntiluvan haltija**

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

### **Valmistaja**

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

### **Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

Tämän lääkevalmisteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellisiä tietoja eettisten syiden vuoksi. Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain uudet tiedot tästä lääkkeestä, ja tarvittaessa tämä pakkausseloste päivitetään.

### **Muut tiedonlähteet**

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