

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tecovirimat SIGA 200 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient du técovirimat monohydraté équivalant à 200 mg de técovirimat.

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque gélule contient 31,5 mg de lactose (sous forme de monohydrate) et 0,41 mg de jaune orangé S (E110).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Gélules en gélatine opaques ayant un corps orange et une coiffe noire, contenant une poudre blanche à blanc cassé. Le corps porte la mention « SIGA » et le logo SIGA (triangle aux bords incurvés contenant les lettres) suivi de « ® » imprimés à l'encre blanche. La coiffe porte la mention « ST-246® » imprimée à l'encre blanche. Les gélules mesurent 21,7 millimètres de longueur et 7,64 millimètres de diamètre.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Tecovirimat SIGA est indiqué dans le traitement des infections virales ci-dessous chez les adultes et les enfants pesant au moins 13 kg:

- Variole.
- Orthopoxvirose simienne (*infection à virus mpox*).
- Vaccine (*cowpox*).

Tecovirimat SIGA est également indiqué dans le traitement des complications dues à la répllication du virus de la vaccine après la vaccination antivariolique chez les adultes et les enfants pesant au moins 13 kg (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Tecovirimat SIGA doit être utilisé conformément aux recommandations officielles.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Le traitement par le técovirimat doit être instauré le plus tôt possible après le diagnostic (voir rubrique 4.1).

Adultes et enfants pesant au moins 13 kg

Les doses recommandées sont présentées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Dose recommandée en fonction du poids

Poids	Posologie	Nombre de gélules
13 kg à moins de 25 kg	200 mg toutes les 12 heures pendant 14 jours	Une gélule de Técovirimat 200 mg
25 kg à moins de 40 kg	400 mg toutes les 12 heures pendant 14 jours	Deux gélules de Técovirimat 200 mg
40 kg à moins de 120 kg	600 mg toutes les 12 heures pendant 14 jours	Trois gélules de Técovirimat 200 mg
120 kg et plus	600 mg toutes les 8 heures pendant 14 jours	Trois gélules de Técovirimat 200 mg

Ré-administration en cas de vomissements

En cas de vomissements dans les 30 minutes suivant la prise des gélules de técovirimat, une autre dose peut être administrée immédiatement. En cas de vomissements plus de 30 minutes après la prise des gélules de técovirimat, aucune dose supplémentaire ne doit être administrée et l'administration doit être reprise selon le schéma habituel après 12 heures.

Populations particulières

Sujets âgés

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

Le técovirimat ne doit pas être administré aux enfants pesant moins de 13 kg. Aucune recommandation sur la posologie n'a été établie.

Mode d'administration

Voie orale.

Les gélules de técovirimat doivent être prises dans les 30 minutes suivant un repas à teneur modérée ou élevée en lipides (voir rubrique 5.2).

Pour les patients qui ne peuvent pas avaler les gélules de Técovirimat, les gélules peuvent être ouvertes et leur contenu mélangé avec environ 30 mL de liquide (lait par exemple) ou d'aliment semi-solide (yaourt par exemple) et ingéré dans les 30 minutes suivant la fin d'un repas (voir rubriques 5.2 et 6.3).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Administration concomitante d'autres médicaments

L'administration concomitante de répaglinide et de técovirimat peut provoquer une hypoglycémie légère à modérée (voir rubrique 4.5). La glycémie et l'apparition de symptômes d'hypoglycémie doivent être surveillées en cas d'administration du técovirimat avec le répaglinide.

L'administration concomitante de midazolam et de técovirimat peut diminuer l'efficacité du midazolam (voir rubrique 4.5). L'efficacité du midazolam doit être surveillée en cas d'administration avec le técovirimat.

Insuffisance rénale

Le técovirimat doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère parce que les données cliniques sont limitées dans cette population et que des concentrations plus élevées du médicament libre et des métabolites peuvent être observées (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Insuffisance hépatique

Le técovirimat doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère parce que les données cliniques sont limitées dans cette population et que des concentrations plus élevées du médicament libre et des métabolites peuvent être observées (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Population immunodéprimée

La sécurité et l'efficacité du técovirimat n'ont pas été évaluées chez les sujets immunodéprimés. Les études précliniques menées avec des modèles animaux indiquent que l'efficacité du técovirimat peut être diminuée chez les sujets immunodéprimés (voir rubrique 5.1.).

Excipients

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient du jaune orangé S (E110). Peut provoquer des réactions allergiques.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Effet d'autres médicaments sur le técovirimat

Le técovirimat est un substrat des UGT1A1, 1A3 et 1A4. L'administration concomitante de técovirimat et d'inhibiteurs ou inducteurs puissants de ces UGT ne devrait pas avoir d'effet cliniquement important sur les expositions du técovirimat.

Effet du técovirimat sur d'autres médicaments

Le técovirimat et son métabolite M4 sont des inducteurs des enzymes (CYP)3A et CYP2B6 du cytochrome P450. L'administration concomitante de técovirimat peut entraîner une diminution des expositions plasmatiques des substrats à forte affinité du CYP3A4 ou du CYP2B6, pouvant résulter en une diminution de l'effet. Une surveillance est recommandée pendant l'administration concomitante de técovirimat avec des substrats du CYP3A4 et du CYP2B6 à marge thérapeutique étroite. Voir le tableau 2 pour quelques exemples.

Le técovirimat est un inhibiteur faible des CYP2C8 et CYP2C19. L'administration concomitante de técovirimat peut entraîner une augmentation des expositions plasmatiques des substrats à forte affinité du CYP2C8 ou du CYP2C19, pouvant résulter en une augmentation des effets indésirables. Une surveillance est recommandée pendant l'administration concomitante de técovirimat avec des substrats du CYP2C8 et du CYP2C19 à marge thérapeutique étroite. Voir le tableau 2 pour quelques exemples.

Tableau 2 : Interactions avec d'autres médicaments et recommandations posologiques

Médicament par domaine thérapeutique^a	Effet sur les concentrations du médicament. Variation en pourcentage moyenne de l'ASC et de la C_{max}	Recommandation concernant l'administration concomitante avec le Técovirimat
Analgésiques narcotiques		
Méthadone	Interactions non étudiées. Attendu ASC : ↓ C _{max} : ↓	Un risque de diminution des concentrations plasmatiques de la méthadone ne peut être exclu (substrat du CYP2B6). L'association de técovirimat et de méthadone doit être utilisée avec précaution.
Antagonistes du récepteur CCR5		
Maraviroc	Interactions non étudiées. Attendu ASC : ↓ C _{max} : ↓	Un risque de diminution des concentrations plasmatiques du maraviroc ne peut être exclu (substrat du CYP3A4). L'association de técovirimat et de maraviroc doit être utilisée avec précaution.
Antidépresseurs		
Bupropion ^a (150 mg)	Diminution des valeurs du bupropion ASC : ↓ 15 % C _{max} : ↓ 14 %	Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire. L'efficacité du bupropion doit être surveillée.
Antidiabétiques		
Répaglinide ^a (2 mg)	Répaglinide : ASC : ↑ 27 % C _{max} : ↑ 27 %	Le técovirimat est un inhibiteur faible du CYP2C8 et a entraîné une augmentation des concentrations plasmatiques du répaglinide. L'administration concomitante de répaglinide et de técovirimat peut provoquer une hypoglycémie légère à modérée. La glycémie et l'apparition de symptômes d'hypoglycémie doivent être surveillés chez les patients en cas d'administration concomitante de técovirimat et de répaglinide.
Antifongiques		
Voriconazole	Interactions non étudiées. Attendu ASC : ↑ C _{max} : ↑	Un risque d'augmentation des concentrations plasmatiques du voriconazole ne peut être exclu (substrat du CYP2C19). L'association de técovirimat et de voriconazole doit être utilisée avec précaution.
Anti-inflammatoires non stéroïdiens		

Flurbiprofène ^a (50 mg)	Flurbiprofène : ASC : ↔ C _{max} : ↔	Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.
Antiviral - inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse		
Rilpivirine	Interactions non étudiées. Attendu ASC : ↓ C _{max} : ↓	Un risque de diminution des concentrations plasmatiques de la rilpivirine ne peut être exclu (substrat du CYP3A4). L'association de técovirimat et de rilpivirine doit être utilisée avec précaution.
Dépresseurs du SNC		
Midazolam ^a (2 mg)	Midazolam : ASC : ↓ 32 % C _{max} : ↓ 39 %	Le técovirimat est un inducteur faible du CYP3A4 et a entraîné une diminution des concentrations plasmatiques du midazolam. L'efficacité du midazolam doit être surveillée et la dose ajustée si nécessaire.
Immunosuppresseurs		
Tacrolimus	Interactions non étudiées. Attendu ASC : ↓ C _{max} : ↓	Un risque de diminution des concentrations plasmatiques du tacrolimus ne peut être exclu (substrat du CYP3A4). L'association de técovirimat et de tacrolimus doit être utilisée avec précaution.
Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase		
Atorvastatine	Interactions non étudiées. Attendu ASC : ↓ C _{max} : ↓	Un risque de diminution des concentrations plasmatiques de l'atorvastatine ne peut être exclu (substrat du CYP3A4). L'association de técovirimat et d'atorvastatine doit être utilisée avec précaution.
INHIBITEURS DE LA PHOSPHODIESTERASE DE TYPE 5 (PDE-5)		
Sildénafil Tadalafil Vardénafil	Interactions non étudiées. Attendu ASC : ↓ C _{max} : ↓	Un risque de diminution des concentrations plasmatiques de l'inhibiteur de la PDE-5 ne peut être exclu (substrat du CYP3A4). L'association de técovirimat et d'inhibiteurs de la PDE-5 doit être utilisée avec précaution.
Inhibiteurs de la pompe à protons		
Oméprazole ^a (20 mg)	Oméprazole ASC : ↑ 73 % C _{max} : ↑ 83 %	Le técovirimat est un inhibiteur faible du CYP2C19 et a entraîné une augmentation des concentrations plasmatiques de l'oméprazole. L'association de técovirimat et d'inhibiteurs de la pompe à protons doit être utilisée avec précaution.
Lansoprazole Rabéprazole	Interactions non étudiées. Attendu ASC : ↑ C _{max} : ↑	
Inhibiteurs de la protéase (IPs)		

Darunavir	Interactions non étudiées. ASC : ↓ C _{max} : ↓	Un risque de diminution des concentrations plasmatiques du darunavir ne peut être exclu (substrat du CYP3A4). L'association de técovirimat et de darunavir doit être utilisée avec précaution.
-----------	---	---

^a Ces interactions ont été étudiées chez des adultes volontaires sains afin d'évaluer l'effet de doses répétées de técovirimat 600 mg deux fois par jour sur la pharmacocinétique des substrats tests administrés en dose unique.

Vaccins

Aucune étude d'interaction avec les vaccins n'a été réalisée chez l'homme. Certaines études effectuées chez l'animal ont indiqué que l'administration simultanée de técovirimat et d'un vaccin antivariolique à virus vivant (virus de la vaccine) peut diminuer la réponse immunitaire au vaccin.

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du técovirimat chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).
Le técovirimat n'est pas recommandé pendant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si le técovirimat/ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les données toxicologiques/de sécurité disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion du técovirimat dans le lait (voir rubrique 5.3).
Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.
L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec le técovirimat.

Fertilité

Les effets du técovirimat sur la fertilité humaine n'ont pas été étudiés. Chez la souris mâle, le técovirimat a entraîné une diminution de la fertilité due à une toxicité testiculaire (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le técovirimat a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent être informés de la possibilité de survenue de sensations vertigineuses et avertis qu'ils ne doivent pas conduire ni utiliser des machines jusqu'à ce qu'ils sachent quels sont les effets du técovirimat sur eux.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient des céphalées (12,3 %) et des nausées (4,5 %).

Résumé tabulé des effets indésirables

Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes et fréquence. Les catégories de fréquence sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 3 : Fréquence des effets indésirables rapportés dans les essais cliniques, par classe de systèmes d'organes

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique			Diminution de l'hématocrite Diminution de l'hémoglobine Leucopénie Thrombopénie
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Diminution de l'appétit
Affections hépatobiliaires			Augmentation des enzymes hépatiques
Affections psychiatriques			Anxiété Dépression Dysphorie Irritabilité Crise de panique
Affections du système nerveux	Céphalée	Sensation vertigineuse	Perturbation de l'attention Dysgueusie Anomalie de l'électroencéphalogramme Insomnie Migraine Somnolence Paresthésie
Affections cardiaques			Augmentation de la fréquence cardiaque Palpitations
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Douleur oropharyngée
Affections gastro-intestinales		Douleur abdominale haute Gêne abdominale Diarrhées Nausées Vomissements	Distension abdominale Ulcère aphteux Gerçures labiales Constipation Bouche sèche Dyspepsie Éructation Flatulence Reflux gastro-œsophagien Selles peu fréquentes Paresthésie buccale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Purpura palpable Prurit généralisé Rash

			Rash prurigineux
Affections musculo-squelettiques et systémiques			Arthralgies Arthrose
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			Frissons Fatigue Sensation de nervosité Malaise Douleur Fièvre Soif

Population pédiatrique

Le técovirimat n'a pas été étudié dans la population pédiatrique.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, les patients doivent être surveillés afin que des signes ou symptômes d'effets indésirables puissent être détectés. Le técovirimat n'est pas éliminé significativement par l'hémodialyse en cas de surdosage.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux à usage systémique, autres antiviraux, Code ATC : J05AX24.

Mécanisme d'action

Le técovirimat inhibe l'activité de la protéine VP37 de l'orthopoxvirus, qui est codée par un gène hautement conservé chez tous les membres du genre orthopoxvirus. Le técovirimat inhibe l'interaction de la protéine VP37 avec la Rab9 GTPase et la TIP47 cellulaires, ce qui empêche la formation de virions enveloppés compétents pour la sortie de la cellule, étape nécessaire pour la dissémination du virus de cellule à cellule et à distance.

Activité en culture cellulaire

Dans les essais en culture cellulaire, les concentrations efficaces de técovirimat entraînant une réduction de 50 % de l'effet cytopathique du virus (CE₅₀) étaient de respectivement 0,016 à 0,067 µM, 0,014 à 0,039 µM, 0,015 µM et 0,009 µM pour les virus de la variole, de l'orthopoxvirose simienne (*infection à virus mpox*), de la variole du lapin (*rabbitpox*) et de la vaccine (*cowpox*).

Résistance

Il n'existe pas de cas connus d'orthopoxvirus résistants naturellement au técovirimat, bien qu'une résistance au médicament puisse se développer dans le cadre de la pression de sélection. Le técovirimat présente une barrière à la résistance relativement faible, et certaines substitutions

d'acides aminés dans la protéine VP37 cible peuvent conférer des diminutions importantes de l'activité antivirale du médicament. La possibilité de résistance au técovirimat doit être envisagée chez les patients qui ne répondent pas au traitement ou qui développent une récurrence de la maladie après une période initiale de réponse.

Efficacité non clinique

Des études d'efficacité ont été effectuées chez des macaques cynomolgus infectés par le virus de l'orthopoxvirose simienne et chez des lapins blancs de Nouvelle-Zélande (NZW) infectés par le virus de la variole du lapin. Le critère principal d'évaluation de l'efficacité dans ces études était la survie. Dans les études chez le primate non humain, des macaques cynomolgus ont été infectés avec des doses létales de 5×10^7 unités formant plages (ufp) du virus de l'orthopoxvirose simienne administrées par voie intraveineuse. Le técovirimat était administré par voie orale une fois par jour à la dose de 10 mg/kg pendant 14 jours à partir du jour 4, 5 ou 6 suivant l'infection. Dans les études chez le lapin, des lapins NZW ont été infectés avec des doses létales de 1 000 ufp du virus de la variole du lapin administrées par voie intradermique. Le técovirimat était administré par voie orale une fois par jour à la dose de 40 mg/kg pendant 14 jours à partir du jour 4 suivant l'infection. Le calendrier d'administration du técovirimat dans ces études était destiné à évaluer l'efficacité lorsque le traitement est instauré après l'apparition chez les animaux des signes cliniques de la maladie, en particulier des lésions pustuleuses chez le macaque cynomolgus et de la fièvre chez le lapin. Des signes cliniques de la maladie ont été observés chez certains animaux le jour 2 ou 3 suivant l'infection, mais ont été mis en évidence chez tous les animaux le jour 4 suivant l'infection. La survie était surveillée pendant 3 à 6 fois le délai moyen jusqu'au décès chez les animaux non traités de chaque modèle.

Par rapport au placebo, le traitement par le técovirimat pendant 14 jours a entraîné une amélioration statistiquement significative de la survie, sauf lorsqu'il était administré chez le macaque cynomolgus à partir du jour 6 suivant l'infection (tableau 4).

Tableau 4 : Taux de survie dans les études du traitement par le técovirimat chez des macaques cynomolgus et des lapins NZW présentant des signes cliniques d'orthopoxvirose

	Instauration du traitement ^a	Taux de survie (nbre de survivants/n)		Valeur P ^b	Différence des taux de survie ^c (IC à 95 %) ^d
		Placebo	Técovirimat		
Macaque cynomolgus					
Étude 1	Jour 4	0 % (0/7)	80 % (4/5)	0,0038	80 % (20,8 % ; 99,5 %)
Étude 2	Jour 4	0 % (0/6)	100 % (6/6)	0,0002	100 % (47,1 % ; 100 %)
Étude 3	Jour 4	0 % (0/3)	83 % (5/6)	0,0151	83 % (7,5 % ; 99,6 %)
	Jour 5		83 % (5/6)	0,0151	83 % (7,5 % ; 99,6 %)
	Jour 6		50 % (3/6)	0,1231	50 % (-28,3 % ; 90,2 %)
Lapin NZW					
Étude 4	Jour 4	0 % (0/10)	90 % (9/10)	< 0,0001	90 % (50,3 % ; 99,8 %)
Étude 5	Jour 4	S/O ^e	88 % (7/8)	S/O	S/O

^a Jour d'instauration du traitement par le técovirimat après l'infection.

^b Valeur p *versus* placebo basée sur le test de Boschloo unilatéral (avec gamma = 0,000001 selon la modification de Berger-Boos).

^c Taux de survie chez les animaux traités par le técovirimat moins taux de survie chez les animaux ayant reçu le placebo.

^d Intervalle de confiance à 95 % exact basé sur le test du score de la différence des taux de survie.

^e Il n'était pas inclus de groupe contrôle par placebo dans cette étude.

ABRÉVIATION : S/O = Sans objet.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Les modèles PK/PD de primate non humain (PNH) et de lapin ont été développés afin d'établir la relation exposition-réponse entre le traitement par le técovirimat et la survie. La dose et le schéma posologique chez l'homme ont ensuite été sélectionnés de façon à conférer des expositions supérieures à celles associées à la dose pleinement efficace chez l'animal. L'analyse des modèles PK/PD indique que la C_{min} et l'ASC sont les paramètres PK les plus prédictifs de l'efficacité du médicament.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le técovirimat dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement des infections à orthopoxvirus (variole, orthopoxvirose simienne et vaccine) (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que pour des raisons éthiques, il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes concernant ce médicament. L'Agence européenne des médicaments réévaluera chaque année toute nouvelle information qui pourrait être disponible, et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Les concentrations plasmatiques maximales du técovirimat sont atteintes 4 à 6 heures après administration orale avec des aliments.

Par rapport à l'administration à jeun, l'exposition (ASC) du técovirimat est augmentée de 39 % après administration avec un repas modérément calorique et à teneur modérée en lipides (~ 600 calories et ~ 25 grammes de lipides).

Distribution

La liaison du técovirimat aux protéines plasmatiques humaines est de 77,3 % à 82,2 %. Après administration d'une dose unique de 600 mg de [14 C]-técovirimat chez des volontaires sains, les concentrations de radioactivité totale étaient plus faibles dans le sang total que dans le plasma à tous les temps de mesure, avec des rapports sang total/plasma allant de 0,62 à 0,90 à tous les temps d'évaluation. Le volume de distribution du técovirimat est élevé (1 356 litres).

Biotransformation

Selon les études chez l'homme, le técovirimat est métabolisé pour former les métabolites M4 (N-{3,5-dioxo-4-azatétracyclo[5.3.2.0{2,6}.0{8,10}]dodéc-11-en-4-yl}amine), M5 (3,5-dioxo-4-aminotétracyclo[5.3.2.0{2,6}.0{8,10}]dodéc-11-ène) et TFMBA (acide benzoïque 4 (trifluorométhyl)). Aucun de ces métabolites n'est pharmacologiquement actif.

Le técovirimat est un substrat des UGT1A1 et UGT1A4. Dans les urines, le glucuroconjugué principal du técovirimat et le glucuroconjugué de M4 étaient les composants les plus abondants, représentant en moyenne 24,4 % et 30,3 % de la dose respectivement. Cependant, aucun des glucuroconjugués n'a été jugé comme étant un métabolite majeur dans le plasma.

Élimination

Après administration d'une dose unique de [14 C]-técovirimat chez des volontaires sains, environ 95 % de la radioactivité [14 C] ont été récupérés dans les urines et les fèces sur la période de 192 heures post-dose, environ 73 % de la radioactivité [14 C] administrée étant retrouvés dans les urines et 23 % dans les fèces, ce qui indique que la voie rénale est la voie d'élimination principale.

L'excrétion rénale de la molécule mère était minimale et représentait moins de 0,02 % de la dose. La majorité du médicament excrété par le système rénal est éliminée sous forme glucuroconjugée. Dans les fèces, le técovirimat était éliminé principalement sous forme inchangée. La demi-vie terminale du técovirimat était de 19,3 heures.

Linéarité/non-linéarité

Le técovirimat présente une pharmacocinétique linéaire sur la plage de doses de 100 à 600 mg.

Populations particulières

Chez les volontaires sains, il n'a pas été observé de différences cliniquement significatives de la pharmacocinétique du técovirimat en fonction de l'âge, du sexe ou du groupe ethnique.

Insuffisance rénale

Chez les sujets présentant une insuffisance rénale (sur la base du DFG estimé), il n'a pas été observé de différences cliniquement significatives de la pharmacocinétique du técovirimat.

Insuffisance hépatique

Chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère (sur la base du score A, B ou C de Child-Pugh), il n'a pas été observé de différences cliniquement significatives de la pharmacocinétique du técovirimat. Cependant, il est possible que les concentrations du médicament libre et du métabolite soient plus élevées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Population pédiatrique

La pharmacocinétique du técovirimat n'a pas été évaluée dans la population pédiatrique. Selon une approche de modélisation pharmacocinétique de population et de simulation, il est attendu que le schéma posologique pédiatrique recommandé chez les patients pesant au moins 13 kg confère des expositions du técovirimat comparables à celles observées chez les patients adultes âgés de 18 à 50 ans.

5.3 Données de sécurité préclinique

Des effets ont été observés chez l'animal uniquement à des expositions considérées comme supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme, et ont peu de signification clinique.

La sécurité non clinique a été évaluée dans des études de 28 jours et 3 mois effectuées chez la souris et le singe respectivement. Dans les études de toxicologie, les expositions C_{max} à la dose sans effet nocif observé par rapport à la C_{max} chez l'homme à la dose recommandée chez l'homme (DRH) montrent des marges de sécurité de 23 d'après les études chez la souris et de 2,5 d'après les études chez le singe. Le chien est une espèce plus sensible au técovirimat et a été évalué après administration de doses uniques ou répétées. Six heures après l'administration d'une dose unique de 300 mg/kg, un chien a présenté des convulsions (tonico-cloniques) avec une électroencéphalographie (EEG) compatible avec une activité épileptique. Cette dose a entraîné une C_{max} chez le chien environ 4 fois supérieure à la C_{max} la plus élevée chez l'homme à la DRH. Chez le chien, la dose sans effet nocif observé a été établie à 30 mg/kg avec une marge de sécurité de 1 à la DRH sur la base de la C_{max} .

Il n'a pas été réalisé d'études de cancérogenèse avec le técovirimat.

Le técovirimat n'a pas été génotoxique dans les essais *in vitro* et *in vivo*.

Dans une étude de la fertilité et du développement embryonnaire précoce chez la souris, il n'a pas été observé d'effets du técovirimat sur la fertilité femelle à des expositions du técovirimat (ASC) représentant environ 24 fois l'exposition chez l'homme à la DRH. Dans une étude de la fertilité et du développement embryonnaire précoce chez la souris, il n'a pas été observé d'effets biologiquement

significatifs du técovirimat sur la fertilité mâle ou femelle à des expositions du técovirimat (ASC) représentant environ 24 fois l'exposition chez l'homme à la DRH.

Des études de toxicité sur la reproduction ont été effectuées chez la souris et le lapin. Sur la base des études pilotes, la dose la plus élevée sélectionnée pour l'étude finale était de 100 mg/kg chez le lapin et de 1 000 mg/kg chez la souris. Il n'a pas été observé de toxicités embryonnaires ou fœtales chez le lapin à des doses allant jusqu'à 100 mg/kg/jour (0,4 fois l'exposition chez l'homme à la DRH) ni chez la souris à des doses allant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour (environ 23 fois l'exposition chez l'homme à la DRH).

Il n'a pas été observé de toxicités embryonnaires ou fœtales chez le lapin à des doses allant jusqu'à 100 mg/kg/jour (0,4 fois l'exposition chez l'homme à la DRH). Chez le lapin, une toxicité maternelle, incluant des diminutions du poids corporel et une mortalité, a été détectée à la dose de 100 mg/kg/jour.

Les données toxicologiques/de sécurité disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion du técovirimat dans le lait. Dans une étude de l'allaitement chez la souris menée avec des doses allant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour, des rapports moyens des concentrations lait/plasma allant jusqu'à 0,8 environ ont été observés à 6 et 24 heures post-dose après administration par voie orale le jour 10 ou 11 de l'allaitement.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule

Silice colloïdale anhydre
Croscarmellose sodique (E468)
Hypromellose (E464)
Lactose monohydraté
Stéarate de magnésium
Cellulose microcristalline (E460)
Laurilsulfate de sodium (E487)

Enveloppe de la gélule

Gélatine
Bleu brillant FCF (E133)
Érythrosine (E127)
Jaune orangé S (E110)
Dioxyde de titane (E171)

Encre d'impression

Gomme laque (E904)
Dioxyde de titane (E171)
Alcool isopropylique
Hydroxyde d'ammonium (E527)
Alcool butylique
Propylène glycol
Siméticone

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans.

Le contenu des gélules ayant été ouvertes qui a été mélangé avec des aliments ou des liquides doit être ingéré dans les 30 minutes (voir rubrique 6.6).

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après mélange, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons en polyéthylène de haute densité (PEHD) avec opercule de sécurité enfant en polypropylène.
Présentation : 84 gélules (2 flacons de 42 gélules).

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

SIGA Technologies Netherlands B.V.
Prinsenhil 29,
Bréda 4825 AX,
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/21/1600/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 6 janvier 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ « SOUS CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES »**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ « SOUS CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES »

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » ayant été délivrée, et conformément à l'article 14, paragraphe 8, du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit réaliser, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

Description	Date
<p>Études post-autorisation non interventionnelles :</p> <p><u>SOB 1. SIGA-246-021 : étude sur le terrain observationnelle de phase IV visant à évaluer la sécurité et le bénéfice clinique chez des patients traités par TPOXX® (técovirimat) après une exposition au virus de la variole et un diagnostic clinique de variole</u></p> <p>Afin de caractériser de façon plus approfondie l'efficacité et la sécurité du técovirimat dans le traitement de la variole, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener l'étude sur le terrain en ouvert SIGA-246-021 lors de la survenue d'une épidémie de variole (conformément au protocole) et en soumettre les résultats.</p>	<p>À soumettre lors de la réévaluation annuelle et au plus tard 12 mois après la dernière administration de técovirimat pour le traitement de la variole ou la dernière collecte des données en cas de collecte de données rétrospective.</p>

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EXTÉRIEURE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tecovirimat SIGA 200 mg gélules
técovirimat

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 200 mg de técovirimat (sous forme de monohydrate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose et du jaune orangé S (E110). Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

84 gélules (2 flacons de 42 gélules).

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

SIGA Technologies Netherlands B.V.
Prinsenhil 29,
Bréda 4825 AX,
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/21/1600/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Técovirimat

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tecovirimat SIGA 200 mg gélules
técovirimat

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 200 mg de técovirimat (sous forme de monohydrate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose et du jaune orangé S (E110). Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

42 gélules.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

SIGA Technologies Netherlands B.V.
Prinsenhil 29,
Bréda 4825 AX,
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/21/1600/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Tecovirimat SIGA 200 mg gélules técovirimat

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Tecovirimat SIGA et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Tecovirimat SIGA
3. Comment prendre Tecovirimat SIGA
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Tecovirimat SIGA
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Tecovirimat SIGA et dans quels cas est-il utilisé

Tecovirimat SIGA contient la substance active técovirimat.

Tecovirimat SIGA est utilisé pour traiter les infections virales telles que la variole, l'infection à virus mpox (orthopoxvirose simienne) et la vaccine chez les adultes et les enfants pesant au moins 13 kg.

Tecovirimat SIGA est également utilisé pour traiter les complications de la vaccination antivariolique.

Tecovirimat SIGA agit en empêchant le virus de se propager. Cela aidera votre organisme à développer une protection contre le virus jusqu'à ce que vous alliez mieux.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Tecovirimat SIGA

Ne prenez jamais Tecovirimat SIGA

- si vous êtes allergique à Tecovirimat SIGA ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Tecovirimat SIGA

- si votre système immunitaire ne fonctionne pas correctement (immunodéficience) ou si vous prenez des médicaments qui affaiblissent le système immunitaire (tels que des corticoïdes à dose élevée, des immunosuppresseurs ou des médicaments anticancéreux) ;
- si vous présentez une diminution de la fonction hépatique ou rénale.

Enfants pesant moins de 13 kg

Ce médicament ne doit pas être administré aux enfants qui pèsent moins de 13 kg.

Autres médicaments et Tecovirimat SIGA

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Vous devez informer votre médecin si vous prenez l'un des médicaments ci-dessous :

- répaglinide (un médicament utilisé dans le diabète pour diminuer le taux de sucre dans le sang) ;
- oméprazole, lansoprazole ou rabéprazole (utilisés pour traiter les ulcères ou les brûlures d'estomac) ;
- midazolam (un médicament utilisé pour induire le sommeil avant une intervention chirurgicale) ;
- bupropion (un médicament utilisé pour traiter la dépression) ;
- atorvastatine (un médicament utilisé pour traiter l'hypercholestérolémie [taux élevé de cholestérol]) ;
- flurbiprofène (un médicament utilisé pour diminuer la douleur) ;
- méthadone (un médicament utilisé pour diminuer la douleur ou traiter les symptômes de sevrage des narcotiques) ;
- darunavir, maraviroc ou rilpivirine (utilisés pour traiter l'infection par le VIH) ;
- sildénafil, tadalafil ou vardénafil (utilisés pour traiter la dysfonction érectile) ;
- voriconazole (un médicament utilisé pour traiter les infections fongiques) ;
- tacrolimus (un médicament utilisé pour affaiblir le système immunitaire).

La prise de Tecovirimat SIGA avec l'un d'entre eux peut empêcher vos médicaments d'agir efficacement ou aggraver les éventuels effets indésirables. Il pourra être nécessaire que votre médecin vous prescrive un médicament différent ou ajuste la dose du médicament que vous prenez. La liste ci-dessus n'est pas la liste complète des médicaments que votre médecin devra peut-être modifier.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. Tecovirimat SIGA n'est pas recommandé pendant la grossesse.

On ne sait pas si Tecovirimat SIGA est excrété dans le lait maternel. L'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement par ce médicament. Si vous allaitez ou prévoyez d'allaiter, informez votre médecin avant de prendre ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Vous ne devez pas conduire de véhicules ni utiliser des machines si vous ressentez des sensations vertigineuses.

Tecovirimat SIGA contient du lactose et du jaune orangé S (E110).

- Tecovirimat SIGA contient du lactose. Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

- Ce médicament contient également du jaune orangé S (E110), un colorant. Cela peut provoquer des réactions allergiques.

3. Comment prendre Tecovirimat SIGA

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Adultes et enfants pesant au moins 13 kg

Les doses recommandées sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Poids	Dose
13 kg à moins de 25 kg	Une gélule de Tecovirimat SIGA 200 mg toutes les 12 heures pendant 14 jours (200 mg deux fois par jour)
25 kg à moins de 40 kg	Deux gélules de Tecovirimat SIGA 200 mg toutes les 12 heures pendant 14 jours (400 mg deux fois par jour)
40 kg à moins de 120 kg	Trois gélules de Tecovirimat SIGA 200 mg toutes les 12 heures pendant 14 jours (600 mg deux fois par jour)
120 kg et plus	Trois gélules de Tecovirimat SIGA 200 mg toutes les 8 heures pendant 14 jours (600 mg trois fois par jour)

Mode d'administration

Tecovirimat SIGA doit être pris dans les 30 minutes suivant la fin d'un repas modérément calorique et à teneur modérée en graisses.

Adultes et enfants ayant des difficultés pour avaler les gélules

Pour les patients qui ne peuvent pas avaler les gélules, le médecin peut recommander d'ouvrir la gélule et de mélanger le contenu avec 30 mL de liquide (par exemple lait, lait chocolaté) ou d'aliment semi-solide (par exemple compote de pommes, yaourt).

Lavez-vous les mains et séchez-les avant et après la préparation. Ouvrez soigneusement la gélule de façon à ce que le contenu ne se déverse pas ou ne soit pas libéré dans l'air. Tenez la gélule avec la coiffe vers le haut et retirez la coiffe du corps de la gélule. Utilisez un petit récipient pour le mélange. Mélangez tout le contenu de la gélule avec 30 mL de liquide (par exemple lait) ou d'aliment semi-solide (par exemple, yaourt). Le mélange doit être ingéré dans les 30 minutes qui suivent la préparation et dans les 30 minutes suivant la fin d'un repas.

La posologie recommandée chez les enfants et adolescents et les adultes et les instructions pour la préparation sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Poids	Dose de tecovirimat	Quantité de liquide ou d'aliment semi-solide	Nombre de gélules	Instructions pour le mélange du tecovirimat et de l'aliment
13 kg à moins de 25 kg	200 mg	2 cuillères à soupe	1 gélule de Tecovirimat	Mélanger tout le contenu d'1 gélule de Tecovirimat avec 2 cuillères à soupe de liquide ou d'aliment semi-solide.
25 kg à moins de 40 kg	400 mg	2 cuillères à soupe	2 gélules de Tecovirimat	Mélanger tout le contenu de 2 gélules de Tecovirimat avec 2 cuillères à soupe de liquide ou d'aliment semi-solide.

40 kg à moins de 120 kg	600 mg	2 cuillères à soupe	3 gélules de Tecovirimat	Mélanger tout le contenu de 3 gélules de Tecovirimat avec 2 cuillères à soupe de liquide ou d'aliment semi-solide.
120 kg et plus	600 mg	2 cuillères à soupe	3 gélules de Tecovirimat	Mélanger tout le contenu de 3 gélules de Tecovirimat avec 2 cuillères à soupe de liquide ou d'aliment semi-solide.

Si vous avez pris plus de Tecovirimat SIGA que vous n'auriez dû

Si vous avez pris trop de gélules de Tecovirimat SIGA, informez votre médecin afin qu'il puisse vous surveiller pour détecter des signes ou symptômes d'effets indésirables.

Si vous oubliez de prendre Tecovirimat SIGA

Si vous avez oublié de prendre une dose, ne prenez pas cette dose et poursuivez en prenant la prochaine dose au moment habituel. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Tecovirimat SIGA, vos symptômes pourraient réapparaître ou s'aggraver.

N'arrêtez pas de prendre Tecovirimat SIGA avant d'avoir terminé le traitement ou sans en parler d'abord à votre médecin ou pharmacien.

Si vous vomissez après avoir pris Tecovirimat SIGA

Si vous vomissez dans les 30 minutes suivant la prise de Tecovirimat SIGA, vous pouvez prendre une autre dose immédiatement. Si vous vomissez plus de 30 minutes après avoir pris Tecovirimat SIGA, ne prenez pas une autre dose et poursuivez en prenant la prochaine dose au moment habituel.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Si vous ressentez l'un des effets indésirables ci-dessous, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Effets indésirables très fréquents (peuvent affecter plus de 1 patient sur 10)

- Maux de tête

Effets indésirables fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 10)

- Sensations vertigineuses
- Nausées (mal au cœur) ou vomissements
- Diarrhée
- Douleurs abdominales

Effets indésirables peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 100)

- Diminution de l'appétit
- Augmentation des taux d'enzymes hépatiques
- Dépression ou anxiété
- Irritabilité
- Dépression
- Attaques de panique
- Migraine
- Fatigue ou somnolence ou incapacité à dormir
- Incapacité à se concentrer ou faible niveau d'attention
- Troubles du goût
- Sensations d'engourdissement ou de picotements dans les mains, les pieds ou la bouche
- Douleur buccale
- Constipation
- Flatulences (gaz)
- Indigestion ou estomac dérangé
- Gêne ou distension abdominale
- Bouche sèche
- Lèvres sèches ou gercées
- Aphtes buccaux
- Éructions
- Brûlures d'estomac
- Démangeaisons ou éruption cutanée (urticaire)
- Douleur et raideur articulaires
- Fièvre
- Frissons
- Sensation générale de malaise
- Douleur
- Sensation de soif
- En cas d'examen de l'activité électrique du cerveau appelé électroencéphalogramme, celui-ci peut montrer des tracés anormaux de l'activité électrique cérébrale.
- En cas d'analyse de sang, celle-ci peut montrer un nombre plus faible que d'habitude de globules rouges, de globules blancs ou de plaquettes.
- Augmentation de la fréquence cardiaque (tachycardie) ou rythme cardiaque irrégulier

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Tecovirimat SIGA

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que la gélule est brisée ou endommagée d'une quelconque façon.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Tecovirimat SIGA

- La substance active est le técovirimat monohydraté, équivalent à 200 mg de técovirimat.
- Les autres composants sont :
- Noyau de la gélule : silice colloïdale anhydre, croscarmellose sodique (E468), hypromellose (E464), lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline (E460) et laurilsulfate de sodium (E487).
- Enveloppe de la gélule : gélatine, bleu brillant FCF (E133), érythrosine (E127), jaune orangé S (E110) et dioxyde de titane (E171).
- Encre d'impression : gomme laque (E904), dioxyde de titane (E171), alcool isopropylique, hydroxyde d'ammonium (E527), alcool butylique, propylène glycol et siméticone.

Comment se présente Tecovirimat SIGA et contenu de l'emballage extérieur

- Les gélules de Tecovirimat SIGA sont de couleur orange et noire et portent les mentions « SIGA[®] » et « ST-246 » imprimées à l'encre blanche. Les gélules mesurent 21,7 millimètres de longueur et 7,64 millimètres de diamètre.
- Tecovirimat SIGA est présenté en boîte contenant 84 gélules (2 flacons de 42 gélules).

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

SIGA Technologies Netherlands B.V.
Prinsenhil 29
Bréda 4825 AX
Pays-Bas

Fabricant

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour le médicament de référence. Cela signifie que pour des raisons éthiques, il est impossible d'obtenir des informations complètes sur le médicament de référence.

L'Agence européenne des médicaments réévaluera chaque année toute nouvelle information sur ce médicament, et, si nécessaire, cette notice sera mise à jour.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>.