

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Tecovirimat SIGA 200 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda kapsula sadrži tekovirimat hidrat, što odgovara 200 mg tekovirimata.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedna kapsula sadrži 31,5 mg laktoze (u obliku laktoza hidrata) i 0,41 mg bojila Sunset Yellow (E110).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula (kapsula)

Neprozirne želatinske kapsule s narančastim tijelom i crnom kapicom, koje sadrže bijeli do gotovo bijeli prašak. Na tijelu je bijelom tintom otisnuta oznaka „SIGA” i logotip SIGA (zakrivljeni trokut sa slovima u njemu) nakon čega slijedi oznaka „®”. Na kapici je bijelom tintom otisnuta oznaka „ST-246®”. Kapsule su dugačke 21,7 milimetara i promjera 7,64 milimetra.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Tecovirimat SIGA je indiciran za liječenje sljedećih virusnih infekcija u odraslih i djece tjelesne težine najmanje 13 kg:

- velike boginje (variola)
- majmunske boginje (mpox)
- kravlje boginje

Tecovirimat SIGA je također indiciran za liječenje komplikacija uzrokovanih replikacijom virusa vakcinije nakon cijepljenja protiv velikih boginja u odraslih i djece tjelesne težine najmanje 13 kg (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Tecovirimat SIGA treba koristiti u skladu sa službenim preporukama.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Liječenje tekovirimatom treba započeti što je prije moguće nakon postavljanja dijagnoze (vidjeti dio 4.1).

Odrasli i djeca od najmanje 13 kg
Preporučene doze opisane su Tablici 1.

Tablica 1: Preporučena doza prema tjelesnoj težini

Tjelesna težina	Doziranje	Broj kapsula
13 kg do manje od 25 kg	200 mg svakih 12 sati tijekom 14 dana	Jedna kapsula lijeka Tecovirimat 200 mg
25 kg do manje od 40 kg	400 mg svakih 12 sati tijekom 14 dana	Dvije kapsule lijeka Tecovirimat 200 mg
40 kg do manje od 120 kg	600 mg svakih 12 sati tijekom 14 dana	Tri kapsule lijeka Tecovirimat 200 mg
120 kg i više	600 mg svakih 8 sati tijekom 14 dana	Tri kapsule lijeka Tecovirimat 200 mg

Ponovno doziranje u slučaju povraćanja

Ako dođe do povraćanja unutar 30 minuta od uzimanja tvrdih kapsula tekovirimata, može se odmah primijeniti druga doza. Ako se povraćanje javi više od 30 minuta nakon uzimanja tvrdih kapsula tekovirimata, ne smije se davati dodatna doza, a doziranje treba nastaviti kao i obično nakon 12 sati.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Tekovirimat se ne smije davati djeci tjelesne težine manje od 13 kg. Nema utvrđenih preporuka o doziranju.

Način primjene

Peroralna primjena.

Tekovirimat tvrde kapsule treba uzeti unutar 30 minuta od obroka s umjerenim ili visokim udjelom masti (vidjeti dio 5.2).

Za bolesnike koji ne mogu progutati Tecovirimat tvrde kapsule, kapsule se mogu otvoriti i sadržaj se može pomiješati s približno 30 ml tekućine (npr. mlijeka) ili kašaste hrane (npr. jogurt) i progutati unutar 30 minuta od završetka obroka (vidjeti dijelove 5.2 i 6.3).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Istodobna primjena drugih lijekova

Istodobna primjena repaglinida i tekovirimata može uzrokovati blagu do umjerenu hipoglikemiju (vidjeti dio 4.5). Tijekom primjene tekovirimata s repaglinidom potrebno je pratiti glukozu u krvi i simptome hipoglikemije.

Istodobna primjena midazolama i tekovirimata može smanjiti učinkovitost midazolama (vidjeti dio 4.5). Tijekom primjene tekovirimata s midazolamom potrebno je pratiti učinkovitost midazolama.

Oštećenje funkcije bubrega

Tekovirimat se mora primjenjivati uz oprez u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega jer su klinički podaci za ovu populaciju ograničeni i mogu se primijetiti više razine nevezanog lijeka i metabolita (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Tekovirimat se mora primjenjivati uz oprez kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre jer su klinički podaci za ovu populaciju ograničeni i mogu se primijetiti više razine nevezanog lijeka i metabolita (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Imunokompromitirana populacija

Sigurnost i djelotvornost tekovirimata nisu procijenjene u imunokompromitiranih osoba. Neklinička ispitivanja na modelima životinja ukazuju na to da tekovirimat može imati smanjenu djelotvornost u imunokompromitiranih osoba. (Vidjeti dio 5.1).

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži bojilo Sunset Yellow (E110). Može uzrokovati alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinak drugih lijekova na tekovirimat

Tekovirimat je supstrat UGT1A1, 1A3 i 1A4 enzima. Ne očekuje se da će istodobna primjena tekovirimata s jakim inhibitorima ili induktorima navedenih UGT-a imati klinički značajan učinak na izloženosti tekovirimatu.

Učinak tekovirimata na druge lijekove

Tekovirimat i njegov metabolit M4 induktori su citokroma P450 (CYP)3A i CYP2B6. Istodobna primjena s tekovirimatom može dovesti do smanjene izloženosti osjetljivim supstratima CYP3A4 ili CYP2B6 u plazmi, što može dovesti do smanjenih učinaka. Preporučuje se praćenje tijekom istodobne primjene tekovirimata sa supstratima CYP3A4 i CYP2B6, koji imaju uske terapijske indekse. Za primjere pogledajte Tablicu 2.

Tekovirimat je slab inhibitor CYP2C8 i CYP2C19. Istodobna primjena s tekovirimatom može dovesti do povećane izloženosti osjetljivim supstratima CYP2C8 ili CYP2C19 u plazmi, što može dovesti do povećanja nuspojava. Preporučuje se praćenje tijekom istodobne primjene tekovirimata sa supstratima CYP2C8 i CYP2C19, koji imaju uske terapijske indekse. Za primjere pogledajte Tablicu 2.

Tablica 2: Interakcije i preporuke o dozi kod primjene s drugim lijekovima

Lijekovi prema terapijskom području ^a	Učinak na razine lijeka. Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max}	Preporuka u vezi s istodobnom primjenom s tekovirimatom
Antidepresivi:		

Bupropion ^a (150 mg)	Snižen bupropion AUC: ↓ 15 % C _{max} : ↓ 14 %	Nije potrebno prilagođavati dozu. Treba pratiti učinkovitost bupropiona.
Antidijabetici:		
Repaglinid ^a (2 mg)	Repaglinid: AUC: ↑ 27 % C _{max} : ↑ 27 %	Tekovirimat je slab inhibitor CYP2C8 i izazvao je povećanje koncentracije repaglinida u plazmi. Istodobna primjena repaglinida i tekovirimata može uzrokovati blagu do umjerenu hipoglikemiju. Tijekom istodobne primjene tekovirimata s repaglinidom potrebno je pratiti glukozu u krvi i simptome hipoglikemije.
Antimikotici		
Vorikonazol	Interakcije nisu ispitane Očekivano: AUC: ↑ C _{max} : ↑	Ne može se isključiti rizik od povećanja koncentracija vorikonazola u plazmi (supstrat CYP2C19). Kombinaciju tekovirimata i vorikonazola treba koristiti uz oprez.
Antiviroci - nukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze		
Rilpivirin	Interakcije nisu ispitane Očekivano: AUC: ↓ C _{max} : ↓	Ne može se isključiti rizik od smanjenja koncentracija rilpivirina u plazmi (supstrat CYP3A4). Kombinaciju tekovirimata i rilpivirina treba koristiti uz oprez.
Antagonisti CCR5		
Maravirok	Interakcije nisu ispitane Očekivano: AUC: ↓ C _{max} : ↓	Ne može se isključiti rizik od smanjenja koncentracija maraviroka u plazmi (supstrat CYP3A4). Kombinaciju tekovirimata i maraviroka treba koristiti uz oprez.
Depresor SŽS-a:		
Midazolam ^a (2 mg)	Midazolam: AUC: ↓ 32 % C _{max} : ↓ 39 %	Tekovirimat je slab induktor CYP3A4 i izazvao je smanjenje koncentracija midazolama u plazmi. Treba pratiti učinkovitost midazolama i po potrebi prilagoditi dozu.
Inhibitori HMG-CoA reduktaze		
Atorvastatin	Interakcije nisu ispitane. Očekivano AUC: ↓ C _{max} : ↓	Ne može se isključiti rizik od smanjenja koncentracija atorvastatina u plazmi (supstrat CYP3A4). Kombinaciju tekovirimata i atorvastatina treba koristiti uz oprez.
Imunosupresivi		
Takrolimus	Interakcije nisu ispitane Očekivano AUC: ↓ C _{max} : ↓	Ne može se isključiti rizik od smanjenja koncentracija takrolimusa u plazmi (supstrat CYP3A4). Kombinaciju tekovirimata i takrolimusa treba koristiti uz oprez.
Narkotički analgetici		

Metadon	Interakcije nisu ispitane. Očekivano AUC: ↓ C _{max} : ↓	Ne može se isključiti rizik od smanjenja koncentracija metadona u plazmi (supstrat CYP2B6). Kombinaciju tekovirimata i metadona treba koristiti uz oprez.
Nesteroidni protuupalni lijekovi		
Flurbiprofen ^a (50 mg)	Flurbiprofen: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Nije potrebna prilagodba doze.
INHIBITORI FOSFODIESTERAZE TIPA 5 (PDE-5)		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Interakcije nisu ispitane Očekivano AUC: ↓ C _{max} : ↓	Ne može se isključiti rizik od smanjenja koncentracija inhibitora PDE-5 u plazmi (supstrat CYP3A4). Kombinaciju tekovirimata i inhibitora PDE-5 treba koristiti uz oprez.
Inhibitori proteaze		
Darunavir	Interakcije nisu ispitane. Očekivano AUC: ↓ C _{max} : ↓	Ne može se isključiti rizik od smanjenja koncentracija darunavira u plazmi (supstrat CYP3A4). Kombinaciju tekovirimata i darunavira treba koristiti uz oprez.
Inhibitori protonske pumpe:		
Omeprazol ^a (20 mg)	Omeprazol AUC: ↑ 73 % C _{max} : ↑ 83 %	Tekovirimat je slab inhibitor CYP2C19 i izazvao je povećanje koncentracija omeprazola u plazmi.
Lanzoprazol Rabeprazol	Interakcije nisu ispitane. Očekivano: AUC: ↑ C _{max} : ↑	Kombinaciju tekovirimata i inhibitora protonske pumpe treba koristiti uz oprez.

^aTe su interakcije ispitivane u zdravih odraslih osoba kako bi se procijenio učinak ponovljenih doza tekovirimata od 600 mg dvaput dnevno na farmakokinetiku jedne doze probnih supstrata.

Cjepivo

Nisu provedena ispitivanja interakcija cjepiva i lijekova u ljudi. Neka su ispitivanja na životinjama ukazala da istodobna primjena tekovirimata sa živim cjepivom protiv velikih boginja (virus vakcinije) može smanjiti imunološki odgovor na cjepivo.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni tekovirimata u trudnica. Ispitivanja na životinjama su nedostatna za konačan zaključak o reproduktivnoj toksičnosti (vidjeti dio 5.3).

Ne preporučuje se koristiti tekovirimat tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se tekovirimat/metaboliti u majčino mlijeko.

Dostupni toksikološki/sigurnosni podaci u životinja pokazuju da se tekovirimat izlučuje u mlijeko (vidjeti dio 5.3.).

Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče.

Dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja tekovirimatom.

Plodnost

Nisu ispitani učinci tekovirimata na plodnost u ljudi.

Tekovirimat je uzrokovao smanjenu plodnost zbog toksičnih učinaka na testise kod mužjaka miševa (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Tekovirimat malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnike treba obavijestiti o mogućoj pojavi omaglice te ih treba upozoriti na oprez prilikom upravljanja vozilima i rada sa strojevima sve dok ne saznaju kako tekovirimat utječe na njih.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave na lijek bile su glavobolja (12,3 %) i mučnina (4,5 %).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava te prema učestalosti. Za učestalost pojavljivanja korištena je sljedeća kategorizacija: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 3: Učestalost nuspojava prema klasifikaciji organskih sustava (nuspojave iz kliničkih ispitivanja)

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često
Poremećaji krvi i limfnog sustava			snižen hematokrit snižen hemoglobin leukopenija trombocitopenija
Poremećaji metabolizma i prehrane			smanjen apetit
Poremećaji jetre i žuči			povišeni rezultati pretraga funkcije jetre
Psihijatrijski poremećaji			anksioznost depresija disforija razdražljivost napadaj panike
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	omaglica	poremećaj pažnje disgeuzija abnormalan elektroencefalogram nesanica migrena somnolencija parestezija

Srčani poremećaji			ubrzana srčana frekvencija palpitacije
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta			bol usta i ždrijela
Poremećaji probavnog sustava		bol u gornjem dijelu abdomena nelagoda u abdomenu proljevi mučnina povraćanje	distenzija abdomena aftozni ulkus raspucale usne konstipacija suha usta dispepsija podrigivanje flatulencija gastroezofagealna refluksna bolest manje često pražnjenje crijeva oralna parestezija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			palpabilna purpura generalizirani svrbež osip pruritični osip
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			artralgija osteoartritis
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			zimica umor osjećaj nervoze malaksalost bol pireksija žed

Pedijatrijska populacija

Tekovirimat nije ispitivan u pedijatrijskih bolesnika.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja, bolesnike treba pratiti radi otkrivanja bilo kakvih znakova ili simptoma nuspojava. Hemodijaliza neće značajno ukloniti tekovirimat u predoziranih bolesnika.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antivirusni lijekovi za sistemsku primjenu, drugi antivirusni lijekovi, ATK oznaka: J05AX24

Mehanizam djelovanja

Tekovirimat inhibira aktivnost proteina VP37 ortopoksvirusa, koji je kodiran visoko konzerviranim genom u svim članovima koljena ortopoksvirusa. Tekovirimat blokira interakciju proteina VP37 sa staničnom Rab9 GTP-azom i TIP47, što sprječava stvaranje viriona s vanjskim omotačem koji omogućuje izlazak iz stanice što je neophodno za prenošenje virusa među stanicama i njegovo širenje na veće udaljenosti.

Aktivnost u staničnoj kulturi

U testovima stanične kulture, učinkovite koncentracije tekovirimata koje su rezultirale 50 %-tnim smanjenjem citopatskog učinka izazvanog virusom (EC_{50}), bile su 0,016-0,067 μ M, 0,014-0,039 μ M, 0,015 μ M i 0,009 μ M, za virus velikih boginja, odnosno majmunskih boginja, boginja kunića i vakcinije.

Rezistencija

Nema poznatih slučajeva prirodnog pojavljivanja ortopoksvirusa otpornih na tekovirimat, iako se rezistencija na tekovirimat može razviti uslijed terapijske selekcije. Tekovirimat ima relativno nisku barijeru za rezistenciju, a određene zamjene aminokiselina u ciljnom proteinu VP37 mogu dovesti do velikog smanjenja antivirusne aktivnosti tekovirimata. Treba razmotriti mogućnost rezistencije na tekovirimat kod bolesnika koji ne reagiraju na terapiju ili kod kojih se nakon početnog razdoblja odgovora na liječenje ponovno javi bolest.

Djelotvornost u nekliničkim ispitivanjima

Ispitivanja djelotvornosti provedena su na makaki majmunima zaraženima virusom majmunskih boginja i na novozelandskim bijelim kunićima zaraženima virusom boginja kunića. Primarna mjera ishoda djelotvornosti za navedena ispitivanja bila je preživljenje. U ispitivanjima na primatima koji nisu ljudi, makaki majmuni bili su izloženi letalnim dozama intravenski od 5×10^7 jedinica virusa majmunskih boginja koje stvaraju plak. Tekovirimat je primjenjivan peroralno jednom dnevno u dozi od 10 mg/kg tijekom 14 dana, počevši od 4., 5. ili 6. dana nakon izlaganja. U ispitivanjima na kunićima, novozelandski bijeli kunići su bili izloženi letalnim dozama intradermalno od 1000 jedinica virusa boginja kunića koje stvaraju plak. Tekovirimat je primjenjivan peroralno jednom dnevno tijekom 14 dana u dozi od 40 mg/kg, počevši od 4. dana nakon izlaganja. Vrijeme doziranja tekovirimata u navedenim ispitivanjima bilo je namijenjeno procjeni djelotvornosti kada se liječenje započne nakon što životinje razviju kliničke znakove bolesti, posebno dermalne lezije boginja u makaki majmuna i vrućicu u kunića. Klinički znakovi bolesti bili su očiti u nekih životinja 2-3 dana nakon izlaganja, ali su bili očiti u svih životinja do 4. dana nakon izlaganja. Preživljenje je praćeno tijekom 3-6-erostruke srednje vrijednost vremena do smrti kod neliječenih životinja u svakom modelu.

Liječenje tekovirimatom tijekom 14 dana rezultiralo je statistički značajnim poboljšanjem preživljenja u odnosu na placebo, osim kada je dano makaki majmunima počevši od 6. dana nakon izlaganja (Tablica 4).

Tablica 4: Stope preživljenja u ispitivanjima liječenja tekovirimatom u makaki majmuna i novozelandski bijelih kunića koji pokazuju kliničke znakove bolesti uzrokovane ortopoksvirusima

	Početak liječenja ^a	Postotak preživljenja (br. Preživjelih/n)		p-vrijednost ^b	Razlika u stopi preživljenja ^c (95 %-tni CI) ^d
		Placebo	Tekovirimat		
Makaki majmuni					
Ispitivanje 1	4. dan	0 % (0/7)	80 % (4/5)	0,0038	80 % (20,8 %; 99,5 %).
Ispitivanje 2	4. dan	0 % (0/6)	100 % (6/6)	0,0002	100 % (47,1 %; 100 %).
Ispitivanje 3	4. dan	0 % (0/3)	83 % (5/6)	0,0151	83 % (7,5 %; 99,6 %).
	5. dan		83 % (5/6)	0,0151	83 % (7,5 %; 99,6 %).
	6. dan		50 % (3/6)	0,1231	50 % (-28,3 %; 90,2 %).

Novozelandski bijeli kunići					
Ispitivanje 4	4. dan	0 % (0/10)	90 % (9/10)	<0,0001	90 % (50,3 %; 99,8 %).
Ispitivanje 5	4. dan	NP ^e	88 % (7/8)	NP	NP

^aDan nakon izlaganja kada je započeto liječenje tekovirimatom.

^bp-vrijednost je iz 1-stranog Boschloo testa (s Berger-Boosovom modifikacijom $\gamma = 0,000001$) u usporedbi s placebom.

^cPostotak preživljenja u životinja liječenih tekovirimatom minus postotak preživljenja u životinja liječenih placebom.

^dTočan 95 %-tni interval pouzdanosti na temelju bodovne statistike razlike u stopama preživljenja.

^eU ovo ispitivanje nije bila uključena kontrolna skupina na placebo.

KLJUČ: NP = nije primjenjivo

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Farmakokinetički/farmakodinamički (PK/PD) modeli primata koji nisu ljudi i zečeva razvijeni su kako bi se utvrdio odnos izloženosti i odgovora između liječenja tekovirimatom i preživljenja. Doza i režim za ljude naknadno su odabrani kako bi se osigurale izloženosti koje premašuju one povezane s potpuno učinkovitom dozom u životinja. Analiza PK/PD modela pokazuje da su C_{min} i AUC najprediktivniji PK parametri za djelotvornost lijeka.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja tekovirimata u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju bolesti uzrokovanih orthopoxvirusima (velike boginje, majmunske boginje, kravlje boginje i vakcinija) (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Ovaj lijek je odobren u „iznimnim okolnostima“. To znači da zbog etičkih razloga nije bilo moguće doći do potpunih informacija o ovom lijeku. Europska agencija za lijekove svake će godine procjenjivati nove informacije koje postanu dostupne te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Tekovirimat postiže maksimalnu koncentraciju u plazmi 4 do 6 sati nakon peroralne primjene s hranom.

Primjena tekovirimata uz obrok s umjerenom količinom masti i kalorija (~ 600 kalorija i ~ 25 grama masti), u usporedbi s tekovirimatom uzetim natašte, povećala je izloženost lijeku (AUC) za 39 %.

Distribucija

Tekovirimat je 77,3 %-82,2 % vezan za ljudske proteine plazme. Nakon jedne doze [¹⁴C]-tekovirimata od 600 mg u zdravih ispitanika, koncentracije ukupne radioaktivnosti bile su niže u punoj krvi u usporedbi s plazmom u svim vremenskim točkama, s omjerima pune krvi naspram plazmi u rasponu od 0,62-0,90 u svim vremenskim točkama. Tekovirimat ima veliki volumen distribucije (1356 l).

Biotransformacija

Na temelju ispitivanja u ljudi, tekovirimat se metabolizira da tvori metabolite M4 (N-{3,5-diokso-4-azatetraciklo[5.3.2.0{2,6}.0{8,10}]dodek-11-en-4-il} amin), M5 (3,5-diokso-4-aminotetraciklo[5.3.2.0{2,6}.0{8,10}]dodek-11-en) i TFMBBA (4-(trifluorometil)-benzoatna kiselina). Niti jedan od metabolita nije farmakološki aktivan.

Tekovirimat je supstrat UGT1A1 i UGT1A4. Primarni konjugat tekovirimat glukuronida i konjugat glukuronida M4 bili su najzastupljeniji sastojci u urinu koji su činili 24,4 %, odnosno 30,3 % doze. Međutim, niti jedan od glukuronidnih konjugata nije nađen kao glavni metabolit u plazmi.

Eliminacija

Nakon jednokratne doze [¹⁴C]-tekovirimata u zdravih ispitanika, približno 95 % [¹⁴C]-radioaktivnosti pronađeno je u urinu i fecesu tijekom razdoblja od 192 sata nakon doze, s približno 73 % primijenjene [¹⁴C]-radioaktivnosti nađene u urinu, a 23 % izlučene u fecesu, što ukazuje da je bubrežni put glavni put izlučivanja. Izlučivanje ishodišnog lijeka putem bubrega bilo je minimalno i činilo je manje od 0,02 %. Većina lijeka koji se izlučuje putem bubrega je u glukuronidiranom obliku. U fecesu je tekovirimat izlučen u uglavnom u nepromijenjenom obliku. Poluvijek eliminacije tekovirimata bio je 19,3 sati.

Linearnost/nelinearnost

Tekovirimat pokazuje linearnu farmakokinetiku u rasponu doza od 100-600 mg.

Posebne populacije

Nisu uočene klinički značajne razlike u farmakokinetici tekovirimata u zdravih ispitanika na temelju dobi, spola ili rase.

Oštećenje funkcije bubrega

Kod ispitanika s oštećenjem funkcije bubrega (na temelju procijenjene brzine glomerularne filtracije) nisu uočene klinički značajne razlike u farmakokinetici tekovirimata.

Oštećenje funkcije jetre

Kod ispitanika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh A, B ili C) nisu primijećene klinički značajne razlike u farmakokinetici tekovirimata. Međutim, postoji mogućnost da bolesnici s teškim oštećenjem funkcije jetre imaju više razine nevezanih lijekova i metabolita (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Pedijatrijski bolesnici

Farmakokinetika tekovirimata nije procijenjena u pedijatrijskih bolesnika. Očekuje se da će preporučeni pedijatrijski režim doziranja za ispitanike s najmanje 13 kg tjelesne težine rezultirati izloženostima tekovirimatu koje su usporedive s onima u odraslih ispitanika u dobi od 18 do 50 godina na temelju populacijskog farmakokinetičkog modeliranja i simulacijskog pristupa.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U nekliničkim ispitivanjima zapaženi su učinci samo pri izloženostima koje su veće od maksimalne izloženosti u ljudi, što ukazuje na njihov mali značaj za kliničku primjenu.

Neklinička sigurnost procijenjena je u 28-dnevnim i 3-mjesečnim ispitivanjima u miševa, odnosno majmuna. C_{max} izloženosti pri razinama bez opaženih štetnih učinaka u ispitivanjima toksičnosti u usporedbi s ljudskim C_{max} u preporučenoj dozi za ljude imaju sigurnosne granice od 23 na temelju miša i 2,5 na temelju majmuna. Pas je osjetljivija vrsta na tekovirimat i ispitan je nakon jednokratne doze ili ponovljenih doza. Šest sati nakon pojedinačne doze od 300 mg/kg, jedan pas je doživio konvulzije (toničke i kloničke) s elektroencefalografijom (EEG) u skladu s aktivnošću napadaja. Ta doza proizvodi C_{max} u psa koji je bio približno 4 puta veći od najvišeg C_{max} u ljudi pri preporučenoj dozi za ljude. U psa je utvrđena razina bez uočenog štetnog učinka 30 mg/kg sa sigurnosnom granicom C_{max} pri preporučenoj dozi za ljude od 1.

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti s tekovirimatom.

Tekovirimat nije bio genotoksičan u *in vitro* ili *in vivo* ispitivanjima.

U ispitivanju plodnosti i ranog embrionalnog razvoja u miševa, nisu primijećeni učinci tekovirimata na plodnost u ženki pri izloženosti tekovirimatu (AUC) približno 24 puta većoj od izloženosti ljudi pri preporučenoj dozi za ljude. U ispitivanju plodnosti i ranog embrionalnog razvoja u miševa, nisu primijećeni biološki značajni učinci tekovirimata na plodnost mužjaka ni ženki pri izloženosti tekovirimatu (AUC) približno 24 puta većoj od izloženosti ljudi pri preporučenoj dozi za ljude.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti provedena su u miševa i kunića. Na temelju pilot ispitivanja, najviša doza odabrana za konačno ispitivanje u kunića bila je 100 mg/kg, a u miševa 1000 mg/kg. Pri dozama do 100 mg/kg/dan (0,4 puta izloženosti u ljudi pri preporučenoj dozi za ljude) nisu uočene embrio-fetalne toksičnosti u kunića, a pri dozama do 1000 mg/kg/dan (približno 23 puta više od izloženosti u ljudi pri preporučenoj dozi za ljude) nisu uočene embrio-fetalne toksičnosti u miševa.

Pri dozama do 100 mg/kg/dan (0,4 puta izloženost u ljudi pri preporučenoj dozi za ljude) nisu uočene embrio-fetalne toksičnosti u kunića. Toksičnost za majku otkrivena je u kunića pri dozi od 100 mg/kg/dan, što je uključivalo smanjenje tjelesne težine i smrtnost.

Dostupni toksikološki/sigurnosni podaci u životinja pokazuju da se tekovirimat izlučuje u mlijeko. U ispitivanju laktacije pri dozama do 1000 mg/kg/dan, srednja vrijednost omjera tekovirimata u mlijeku i u plazmi do približno 0,8 uočena je 6 i 24 sata nakon doze, kada se primijenio peroralno miševima na 10. ili 11. dan laktacije.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

Silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
Karmelozanatrij, umrežena (E468)
Hipromeloza (E464)
Laktoza hidrat
Magnezijev stearat
Celuloza, mikrokristalična (E460)
Natrijev laurilsulfat (E487)

Ovojnica kapsule

Želatina
Brilliant Blue FCF (E133)
Eritrozin (E127)
Sunset Yellow (E110)
Titanijev dioksid (E171)

Tinta za označavanje

šelak (E904)
titanijev dioksid (E171)
izopropilni alkohol
amonijev hidroksid (E527)
butilni alkohol
propilenglikol
simetikon

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

5 godina.

Kapsule koje su otvorene i pomiješane s hranom ili tekućinama trebaju se konzumirati u roku od 30 minuta (vidjeti dio 6.6).

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25° C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon miješanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Boce od polietilena visoke gustoće (HDPE) sa zatvaračem sigurnim za djecu od polipropilena. Veličina pakiranja od 84 (2 boce od 42) tvrde kapsule.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1600/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 6. SIJEČNJA 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA

Budući je ovo odobrenje za stavljanje lijeka u promet u iznimnim okolnostima, sukladno članku 14. stavku 8. Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
Neintervencijska ispitivanja nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:	Potrebno je dostaviti godišnje ponovne procjene,

Opis	Do datuma
<p><u>Specifične obveze 1. SIGA-246-021: Opservacijsko terensko ispitivanje faze 4 za procjenu sigurnosti i kliničkih koristi u bolesnika liječenih sa TPOXX® (tekovirimat) nakon izlaganja virusu varirole i kliničke dijagnoze velikih boginja</u></p> <p>Kako bi se dodatno okarakterizirala djelotvornost i sigurnost tekovirimata u liječenju velikih boginja, nositelj odobrenja treba provesti i dostaviti rezultate otvorenog terenskog ispitivanja SIGA-246-021, nakon izbijanja velikih boginja (prema planu ispitivanja).</p>	<p>i to ne kasnije od 12 mjeseci nakon posljednje primjene tekovirimata za liječenje velikih boginja ili posljednjeg prikupljanja podataka u slučaju retrospektivnog prikupljanja podataka</p>

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Tecovirimat SIGA 200 mg tvrde kapsule
tekovirimat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 200 mg tekovirimata (u obliku tekovirimat hidrata)

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu i bojilo Sunset Yellow (E110). Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

84 (2 boce od 42) tvrde kapsule.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25° C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1600/001

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Tekovirimat

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

BOCA

1. NAZIV LIJEKA

Tecovirimat SIGA 200 mg kapsule
tekovirimat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 200 mg tekovirimata (u obliku tekovirimat hidrata)

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu i bojilo Sunset Yellow (E110). Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

42 tvrde kapsule.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25° C
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1600/001

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Tecovirimat SIGA 200 mg tvrde kapsule tekovirimat

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Tecovirimat SIGA i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Tecovirimat SIGA
3. Kako uzimati Tecovirimat SIGA
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Tecovirimat SIGA
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Tecovirimat SIGA i za što se koristi

Tecovirimat SIGA sadrži djelatnu tvar tekovirimat.

Tecovirimat SIGA koristi se za liječenje virusnih infekcija, poput velikih boginja, majmunskih boginja (mpox) i kravljih boginja kod odraslih i djece tjelesne težine od najmanje 13 kg.

Tecovirimat SIGA se koristi i za liječenje komplikacija uzrokovanih cjepivima protiv velikih boginja.

Tecovirimat SIGA djeluje tako što zaustavlja širenje virusa. To će pomoći vašem tijelu da izgradi zaštitu od virusa dok ne ozdravite.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Tecovirimat SIGA

Nemojte uzimati Tecovirimat SIGA

- ako ste alergični na tekovirimat ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Tecovirimat SIGA.

- ako Vaš imunološki sustav ne radi ispravno (imunodeficijencija) ili uzimate lijekove koji slabe imunološki sustav (poput visokih doza kortikosteroida, imunosupresiva ili lijekova protiv raka)
- ako imate smanjenu funkciju jetre ili bubrega.

Djeca tjelesne težine manje od 13 kg

Ovaj lijek se ne smije davati djeci čija je tjelesna težina manja od 13 kg.

Drugi lijekovi i Tecovirimat SIGA

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Obavijestite svog liječnika ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova:

- repaglinid (lijek za regulaciju razina šećera u krvi kod šećerne bolesti)
- omeprazol, lanzoprazol ili rabeprazol (lijekovi za liječenje čira želuca ili žgaravice)
- midazolam (lijek za uspavljivanje prije kirurškog zahvata)
- bupropion (lijek za liječenje depresije)
- atorvastatin (lijek za regulaciju visokog kolesterola u krvi)
- flurbiprofen (lijek za liječenje boli)
- metadon (lijek za liječenje boli ili simptoma ustezanja od narkotika)
- darunavir, maravirok ili rilpivirin (lijekovi za liječenje infekcije HIV-om)
- sildenafil, tadalafil ili vardenafil (lijekovi za liječenje poremećaja erekcije)
- vorikonazol (lijek za liječenje gljivičnih infekcija)
- takrolimus (lijek za potiskivanje imunosnog sustava)

Uzimanje lijeka Tecovirimat SIGA s bilo kojim od navedenih lijekova može spriječiti pravilno djelovanje Vaših lijekova ili pogoršati bilo koju nuspojavu. Vaš liječnik će Vam možda morati dati drugi lijek ili prilagoditi dozu lijeka koju uzimate. Gore navedeni popis nije konačni popis lijekova koje bi Vaš liječnik možda trebao promijeniti.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Ne preporučuje se koristiti Tecovirimat SIGA tijekom trudnoće.

Nije poznato izlučuje li se Tecovirimat SIGA u majčino mlijeko. Dojenje se ne preporučuje tijekom liječenja ovim lijekom. Prije uzimanja ovog lijeka, obavijestite svog liječnika ako dojite ili planirate dobiti.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ne vozite i ne rukujte strojevima ako osjećate omaglicu.

Tecovirimat SIGA sadrži laktozu i bojilo Sunset Yellow (E110)

- Tecovirimat SIGA sadrži laktozu. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se svom liječniku prije uzimanja ovog lijeka.
- Ovaj lijek sadrži i bojilo Sunset Yellow (E110). Može uzrokovati alergijske reakcije.

3. Kako uzimati Tecovirimat SIGA

Uvijek uzimajte ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Odrasli i djeca tjelesne težine od najmanje 13 kg

Preporučene doze opisane su u donjoj tablici.

Tjelesna težina	Doza
-----------------	------

13 kg do manje od 25 kg	Jedna kapsula Tecovirimat SIGA od 200 mg svakih 12 sati tijekom 14 dana (200 mg dvaput dnevno)
25 kg do manje od 40 kg	Dvije kapsule Tecovirimat SIGA od 200 mg svakih 12 sati tijekom 14 dana (400 mg dvaput dnevno)
40 kg do manje od 120 kg	Tri kapsule Tecovirimat SIGA od 200 mg svakih 12 sati tijekom 14 dana (600 mg dvaput dnevno)
120 kg i više	Tri kapsule Tecovirimat SIGA od 200 mg svakih 8 sati tijekom 14 dana (600 mg triput dnevno)

Način primjene

Tecovirimat SIGA treba uzeti unutar 30 minuta od uzimanja obroka s umjerenim sadržajem kalorija i masti.

Odrasli i djeca koja imaju poteškoća s gutanjem kapsula

Bolesnicima koji ne mogu progutati kapsule, liječnik može preporučiti otvaranje tvrde kapsule i miješanje sadržaja sa 30 ml tekućine (npr. mlijeko, čokoladno mlijeko) ili kašaste hrane (npr. pire od jabuka, jogurt).

Operite i osušite ruke prije i nakon pripreme. Pažljivo otvorite kapsulu tako da se sadržaj ne prospe niti rasprši u zrak. Držite kapsulu s kapičom okrenutom prema gore i povucite kapiču s tijela kapsule. Za miješanje upotrijebite malu posudu. Pomiješajte cijeli sadržaj kapsule sa 30 ml tekućine (npr. mlijeko) ili kašaste hrane (npr. jogurt). Pripremljena mješavina treba se uzeti unutar 30 minuta od miješanja i unutar 30 minuta od jela.

Preporučene doze i upute za pripremu za djecu i odrasle navedene su u donjoj tablici.

Tjelesna težina	Doza tekovirimata	Količina tekuće ili kašaste hrane	Broj kapsula	Upute za pripremu mješavine hrane i tekovirimata
13 kg do manje od 25 kg	200 mg	2 žlice	1 kapsula Tekovirimata	Pomiješajte cijeli sadržaj 1 kapsule Tekovirimata sa 2 žlice tekuće ili kašaste hrane.
25 kg do manje od 40 kg	400 mg	2 žlice	2 kapsule Tekovirimata	Pomiješajte cijeli sadržaj 2 kapsule Tekovirimata sa 2 žlice tekuće ili kašaste hrane.
40 kg do manje od 120 kg	600 mg	2 žlice	3 kapsule Tekovirimata	Pomiješajte cijeli sadržaj 3 kapsule Tekovirimata sa 2 žlice tekuće ili kašaste hrane.
120 kg i više	600 mg	2 žlice	3 kapsule Tekovirimata	Pomiješajte cijeli sadržaj 3 kapsule Tekovirimata sa 2 žlice tekuće ili kašaste hrane.

Ako uzmete više lijeka Tecovirimat SIGA nego što ste trebali

Obavijestite svog liječnika ako uzmete previše kapsula lijeka Tecovirimat SIGA kako bi Vas liječnik mogao nadzirati radi otkrivanja bilo kakvih znakova ili simptoma nuspojava.

Ako ste zaboravili uzeti Tecovirimat SIGA

Ako ste propustili uzeti dozu, preskočite tu dozu i nastavite sa sljedećom planiranom dozom prema uobičajenom rasporedu. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Tecovirimat SIGA, Vaši se simptomi mogu vratiti ili pogoršati

Nemojte prestati uzimati Tecovirimat SIGA prije nego što uzmete propisanu terapiju do kraja, ili bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom ili ljekarnikom.

Ako povraćate nakon uzimanja lijeka Tecovirimat SIGA

Ako povraćate unutar 30 minuta od uzimanja lijeka Tecovirimat SIGA, možete odmah uzeti drugu dozu. Ako povraćate više od 30 minuta nakon uzimanja lijeka Tecovirimat SIGA, nemojte uzeti drugu dozu i nastavite sa sljedećom planiranom dozom prema uobičajenom rasporedu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- glavobolja

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- omaglica
- mučnina ili povraćanje
- proljev
- bol u trbuhu

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- smanjeni apetit
- povišene vrijednosti jetrenih enzima
- depresija ili anksioznost
- razdražljivost
- depresija
- napadaji panike
- migrena
- osjećaj umora, pospanosti ili nemogućnost spavanja
- nemogućnost koncentracije ili nizak raspon pažnje
- poremećaj okusa
- trnci ili utrnulost u rukama, stopalima ili u ustima
- bol u ustima
- zatvor
- vjetrovi
- probavne ili želučane tegobe
- nelagoda u trbuhu ili oticanje
- suha usta
- suhe ili raspucane usne
- vrijedovi u ustima
- podrigivanje
- žgaravica
- svrbež ili osip (koprivnjača)
- bol i ukočenost zglobova
- vrućica

- zimica
- opće loše osjećanje (malaksalost)
- bol
- osjećaj žeđi
- ako se podvrgnete snimanju električne aktivnosti Vašeg mozga koje se zove elektroencefalogram, nalaz može pokazati abnormalna očitavanja električne aktivnosti mozga.
- ako se podvrgnete krvnim pretragama, one mogu pokazati da imate manji broj crvenih krvnih stanica, bijelih krvnih stanica ili trombocita nego inače.
- ubrzani otkucaji srca (tahikardija) ili nepravilni otkucaji srca

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Tecovirimat SIGA

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na boci iza oznake „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Čuvati na temperaturi ispod 25° C.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je kapsula razbijena ili oštećena na bilo koji način.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svoga ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Tecovirimat SIGA sadrži

- Djelatna tvar je tekovirimat hidrat, što odgovara 200 mg tekovirimata
- Drugi sastojci su:
Jezgra kapsule: silicijev dioksid koloidni, bezvodni, umrežena karmelozanatrij (E468), hipromeloza (E464), laktoza hidrat, magnezijev stearat, mikrokristalična celuloza, (E460) i natrijev laurilsulfat (E487).
Ovojnica kapsule: želatina, Brilliant Blue FCF (E133), eritrozina (E127), Sunset Yellow (E110) i titanijev dioksid (E171).
Tinta za označavanje: šelak (E904), titanijev dioksid (E171), izopropilni alkohol, amonijev hidroksid (E527), butilni alkohol, propilenglikol i simetikon.

Kako Tecovirimat SIGA izgleda i sadržaj pakiranja

- Tecovirimat SIGA su narančaste i crne kapsule, na svakoj je otisnuta oznaka „SIGA®“ i „ST-246“ bijelom tintom. Kapsule su dugačke 21,7 milimetara i promjera 7,64 milimetra.
- Tecovirimat SIGA je dostupan u pakiranju koje sadrži 84 (2 boce od 42) kapsule.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ovaj lijek je odobren u „iznimnim okolnostima“. To znači da zbog etičkih razloga nije bilo moguće dobiti potpune informacije o ovom lijeku.
Europska agencija za lijekove će svake godine procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>