

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tecovirimat SIGA 200 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține tecovirimat monohidrat, echivalent cu tecovirimat 200 mg.

Excipient(ți) cu efect cunoscut

Fiecare capsulă conține 31,5 mg lactoză (sub formă de monohidrat) și 0,41 mg galben - amurg (E110).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

Capsule opace din gelatină, cu corp portocaliu și capac negru, care conțin pulbere albă până la aproape albă. Pe corp sunt imprimate cu cerneală albă cuvântul „SIGA” și sigla SIGA (un triunghi curbat cu litere în interior), urmate de „®”. Pe capac este imprimat cu cerneală albă „ST-246®”. Capsulele au lungimea de 21,7 milimetri și diametrul de 7,64 milimetri.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tecovirimat SIGA este indicat pentru tratamentul următoarelor infecții virale la adulți, adolescenți și copii cu greutatea corporală de cel puțin 13 kg:

- Variolă
- Variolă simiană („mpox”)
- Variolă bovină („cowpox”)

De asemenea, Tecovirimat SIGA este indicat pentru tratamentul complicațiilor determinate de replicarea virusului vaccinia după vaccinarea împotriva variolei la adulți, adolescenți și copii cu greutatea corporală de cel puțin 13 kg (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Tecovirimat SIGA trebuie să fie utilizat în conformitate cu recomandările oficiale.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Tratamentul cu tecovirimat trebuie să fie instituit cât mai curând posibil după stabilirea diagnosticului (vezi pct. 4.1).

Adulți, adolescenți și copii cu greutatea de cel puțin 13 kg

Dozele recomandate sunt prezentate în Tabelul 1.

Tabelul 1: Dozele recomandate în funcție de greutatea corporală

| Greutatea corporală | Dozaj | Numărul de capsule |
|------------------------------------|---|------------------------------------|
| Între 13 kg și mai puțin de 25 kg | 200 mg la interval de 12 ore, timp de 14 zile | O capsulă de Tecovirimat 200 mg |
| Între 25 kg și mai puțin de 40 kg | 400 mg la interval de 12 ore, timp de 14 zile | Două capsule de Tecovirimat 200 mg |
| Între 40 kg și mai puțin de 120 kg | 600 mg la interval de 12 ore, timp de 14 zile | Trei capsule de Tecovirimat 200 mg |
| 120 kg și peste | 600 mg la interval de 8 ore, timp de 14 zile | Trei capsule de Tecovirimat 200 mg |

Readministrarea dozei în caz de vărsături

Dacă vărsăturile survin în interval de 30 de minute de la administrarea capsulelor de tecovirimat, poate fi administrată imediat altă doză. Dacă vărsăturile survin în interval mai mare de 30 de minute de la administrarea capsulelor de tecovirimat, nu trebuie să se administreze nicio doză suplimentară, iar administrarea trebuie să se reia ca de obicei după 12 ore.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Tecovirimat nu trebuie să fie administrat la copii cu greutatea corporală mai mică de 13 kg. Nu au fost stabilite recomandări privind doza.

Mod de administrare

Administrare orală.

Capsulele de Tecovirimat trebuie să fie luate în interval de 30 de minute după o masă cu conținut moderat sau crescut de grăsimi (vezi pct. 5.2).

În cazul pacienților care nu pot înghiți capsulele de Tecovirimat, capsulele pot fi desfăcute și conținutul poate fi amestecat cu aproximativ 30 ml de lichid (de exemplu, lapte) sau alimente moi (de exemplu, iaurt) și trebuie să fie înghițit în interval de 30 de minute de la terminarea unei mese (vezi pct. 5.2 și 6.3).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Administrarea concomitentă a altor medicamente

Administrarea concomitentă de repaglinidă și tecovirimat poate provoca hipoglicemie ușoară până la moderată (vezi pct. 4.5). Glicemia și simptomele de hipoglicemie trebuie să fie monitorizate atunci când se administrează tecovirimat concomitent cu repaglinidă.

Administrarea concomitentă de midazolam și tecovirimat poate reduce eficacitatea midazolamului (vezi pct. 4.5). Eficacitatea midazolamului trebuie să fie monitorizată atunci când se administrează tecovirimat concomitent cu midazolam.

Insuficiență renală

Tecovirimat trebuie să fie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă, deoarece există date clinice limitate referitoare la această grupă de pacienți, și pot fi observate valori mai mari ale concentrațiilor plasmatice ale medicamentului nelegat și ale metaboliților (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Tecovirimat trebuie să fie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică severă, deoarece există date clinice limitate referitoare la această grupă de pacienți, și pot fi observate valori mai mari ale concentrațiilor plasmatice ale medicamentului nelegat și ale metaboliților (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Populație imunocompromisă

Siguranța și eficacitatea tecovirimatului nu au fost evaluate la persoanele imunocompromise. Studiile non-clinice care utilizează modele animale indică faptul că tecovirimat poate avea eficacitate redusă la persoanele imunocompromise. (Vezi pct. 5.1).

Excipienți

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține galben - amurg (E110). Poate provoca reacții alergice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectul altor medicamente asupra tecovirimatului

Tecovirimat este un substrat al UGT1A1, 1A3 și 1A4. Nu se preconizează că administrarea concomitentă a tecovirimatului cu inhibitori sau inductori puternici ai acestor uridin-difosfat-glucuronosiltransferaze (UGT) va avea un efect important din punct de vedere clinic asupra expunerilor la tecovirimat.

Efectul tecovirimatului asupra altor medicamente

Tecovirimat și metabolitul său M4 sunt inductori ai citocromilor P450 (CYP)3A și CYP2B6. Administrarea concomitentă cu tecovirimat poate duce la expuneri plasmatice reduse la substraturile sensibile ale citocromului CYP3A4 sau CYP2B6, ceea ce poate determina efecte reduse. Se recomandă monitorizarea pe durata administrării concomitente a tecovirimatului cu substraturi ale CYP3A4 și CYP2B6 cu indice terapeutic îngust. A se vedea unele exemple în Tabelul 2.

Tecovirimat este un inhibitor slab al CYP2C8 și CYP2C19. Administrarea concomitentă cu tecovirimat poate duce la expuneri plasmatice crescute la substraturile sensibile ale citocromului

CYP2C8 sau CYP2C19, ceea ce poate determina reacții adverse crescute. Se recomandă monitorizarea pe durata administrării concomitente a tecovirimatului cu substraturi ale CYP2C8 și CYP2C19 cu indice terapeutic îngust. A se vedea unele exemple în Tabelul 2.

Tabelul 2: Interacțiuni cu alte medicamente și recomandări privind dozele

| Medicament în funcție de domeniul terapeutic^a | Efectul asupra concentrației medicamentului. Media procentuală a modificării ASC, C_{max} | Recomandare privind administrarea concomitentă cu Tecovirimat |
|---|--|--|
| Analgezice narcotice | | |
| Metadonă | Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile. Preconizate ASC: ↓ C _{max} : ↓ | Nu poate fi exclus un risc de scădere a concentrațiilor plasmatice ale metadonei (substrat al CYP2B6). Administrarea concomitentă de tecovirimat și metadonă trebuie să fie utilizată cu precauție. |
| Antidepresive: | | |
| Bupropionă ^a (150 mg) | Scăderea concentrațiilor plasmatice ale bupropionei ASC: ↓ 15 % C _{max} : ↓ 14 % | Nu este necesară ajustarea dozei. Eficacitatea bupropionei trebuie să fie monitorizată. |
| Antidiabetice: | | |
| Repaglinidă ^a (2 mg) | Repaglinidă: ASC: ↑ 27 % C _{max} : ↑ 27 % | Tecovirimat este un inhibitor slab al CYP2C8 și a determinat o creștere a concentrațiilor plasmatice ale repaglinidei. Administrarea concomitentă de repaglinidă și tecovirimat poate provoca hipoglicemie ușoară până la moderată. Glicemia și simptomele de hipoglicemie ale pacienților trebuie să fie monitorizate atunci când se administrează tecovirimat concomitent cu repaglinidă. |
| Antifungice | | |
| Voriconazol | Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile. Preconizate ASC: ↑ C _{max} : ↑ | Nu poate fi exclus un risc de creștere a concentrațiilor plasmatice ale voriconazolului (substrat al CYP2C19). Administrarea concomitentă de tecovirimat și voriconazol trebuie să fie utilizată cu precauție. |
| Antiinflamatoare nesteroidiene | | |
| Flurbiprofen ^a (50 mg) | Flurbiprofen: ASC: ↔ C _{max} : ↔ | Nu este necesară ajustarea dozei. |
| Antivirale – inhibitori non-nucleozidici ai reverstranscriptazei | | |
| Rilpivirină | Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile. Preconizate ASC: ↓ C _{max} : ↓ | Nu poate fi exclus un risc de scădere a concentrațiilor plasmatice ale rilpivirinei (substrat al CYP3A4). Administrarea concomitentă de tecovirimat și rilpivirină trebuie să fie utilizată cu precauție. |
| Antagoniști ai CCR5 | | |

| | | |
|---|--|--|
| Maraviroc | Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile. Preconizate ASC: ↓ C _{max} : ↓ | Nu poate fi exclus un risc de scădere a concentrațiilor plasmatice ale maravirocului (substrat al CYP3A4). Administrarea concomitentă de tecovirimat și maraviroc trebuie să fie utilizată cu precauție. |
| Depresive ale SNC: | | |
| Midazolam ^a (2 mg) | Midazolam: ASC: ↓ 32 % C _{max} : ↓ 39 % | Tecovirimat este un inductor slab al CYP3A4 și a determinat o scădere a concentrațiilor plasmatice ale midazolamului. Eficacitatea midazolamului trebuie să fie monitorizată și doza trebuie ajustată în funcție de necesități. |
| Inhibitori ai HMG-CoA reductazei | | |
| Atorvastatină | Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile. Preconizate ASC: ↓ C _{max} : ↓ | Nu poate fi exclus un risc de scădere a concentrațiilor plasmatice ale atorvastatinei (substrat al CYP3A4). Administrarea concomitentă de tecovirimat și atorvastatină trebuie să fie utilizată cu precauție. |
| Imunosupresive | | |
| Tacrolimus | Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile. Preconizate ASC: ↓ C _{max} : ↓ | Nu poate fi exclus un risc de scădere a concentrațiilor plasmatice ale tacrolimusului (substrat al CYP3A4). Administrarea concomitentă de tecovirimat și tacrolimus trebuie să fie utilizată cu precauție. |
| Inhibitori ai fosfodiesterazei de tip 5 (PDE5) | | |
| Sildenafil Tadalafil Vardenafil | Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile. Preconizate ASC: ↓ C _{max} : ↓ | Nu poate fi exclus un risc de scădere a concentrațiilor plasmatice ale inhibitorilor PDE5 (substrat al CYP3A4). Administrarea concomitentă de tecovirimat și inhibitori ai PDE5 trebuie să fie utilizată cu precauție. |
| Inhibitori ai pompei de protoni: | | |
| Omeprazol ^a (20 mg) | Omeprazol ASC: ↑ 73 % C _{max} : ↑ 83 % | Tecovirimat este un inhibitor slab al CYP2C19 și a determinat o creștere a concentrațiilor plasmatice ale omeprazolului. |
| Lansoprazol Rabeprazol | Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile. Preconizate ASC: ↑ C _{max} : ↑ | Administrarea concomitentă de tecovirimat și inhibitori ai pompei de protoni trebuie să fie utilizată cu precauție. |
| Inhibitori ai proteazei (IP) | | |
| Darunavir | Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile. Preconizate ASC: ↓ C _{max} : ↓ | Nu poate fi exclus un risc de scădere a concentrațiilor plasmatice ale darunavirului (substrat al CYP3A4). Administrarea concomitentă de tecovirimat și darunavir trebuie să fie utilizată cu precauție. |

^a Aceste interacțiuni au fost studiate la adulții sănătoși pentru a evalua efectul dozelor repetate de tecovirimat 600 mg de două ori pe zi asupra farmacocineticii substraturilor de probă administrate în doză unică a.

Nu au fost efectuate studii la om privind interacțiunile dintre vaccinuri și medicament. Unele studii la animale au indicat că administrarea concomitentă a tecovirimatului cu vaccinul antivariolic cu virus viu (virusul vaccinia) poate reduce răspunsul imun la vaccin.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea tecovirimatului la femeile gravide sunt inexistente.

Studiile la animale sunt insuficiente pentru evidențierea efectelor toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Tecovirimat nu este recomandat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă tecovirimat/metaboliții acestuia se excretă în laptele uman.

Datele toxicologice/privind siguranța la animale au evidențiat excreția tecovirimatului în lapte (vezi pct. 5.3).

Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari.

Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu tecovirimat.

Fertilitatea

Efectele tecovirimatului asupra fertilității la om nu au fost studiate.

Tecovirimat a provocat scăderea fertilității din cauza toxicității testiculare la masculii de șoarece (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Tecovirimat are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Pacienții trebuie să fie informați cu privire la posibilitatea de apariție a amețelii și trebuie să li se recomande să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje până când nu știu cum îi va afecta tecovirimatul.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse la medicament raportate cel mai frecvent au fost cefaleea (12,3 %) și greața (4.5 %).

Rezumatul în format tabelar al reacțiilor adverse

Reacțiile adverse sunt clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Categoriile de frecvență sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 3: Frecvența reacțiilor adverse, clasificate pe aparate, sisteme și organe, pe baza studiilor clinice

| Aparate, sisteme și organe | Foarte frecvente | Frecvente | Mai puțin frecvente |
|----------------------------|------------------|-----------|---------------------|
|----------------------------|------------------|-----------|---------------------|

| | | | |
|--|---------|--|---|
| Tulburări hematologice și limfatic | | | Valori scăzute ale hematocritului Valori scăzute ale hemoglobinei Leucopenie Trombocitopenie |
| Tulburări metabolice și de nutriție | | | Scădere a poftei de mâncare |
| Tulburări hepatobiliare | | | Valori crescute ale testelor funcției hepatice |
| Tulburări psihice | | | Anxietate Depresie Disforie Iritabilitate Atacuri de panică |
| Tulburări ale sistemului nervos | Cefalee | Amețeală | Perturbări ale atenției Disgeuzie Modificări pe electroencefalogramă Insomnie Migrenă Somnolență Parestezie |
| Tulburări cardiace | | | Frecvență cardiacă crescută Palpitații |
| Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale | | | Durere orofaringiană |
| Tulburări gastro-intestinale | | Durere în etajul abdominal superior Disconfort abdominal Diaree Greață Vărsături | Distensie abdominală Afte Buze crăpate Constipație Xerostomie Dispepsie Erucții Flatulență Boală de reflux gastroesofagian Peristaltism redus Parestezie bucală |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat | | | Purpură palpabilă Prurit generalizat Erupție cutanată Erupție cutanată pruriginoasă |
| Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv | | | Artralgie Artroză |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | | | Frisoane Oboseală Stare de agitație Stare generală de rău Durere Pirexie Sete |

Copii și adolescenți

Tecovirimat nu a fost studiat la copii și adolescenți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj, pacienții trebuie să fie monitorizați pentru depistarea semnelor sau simptomelor de reacții adverse. În caz de supradozaj, hemodializa nu elimină în măsură semnificativă tecovirimatul din organismul pacienților.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antivirale de uz sistemic, alte antivirale, codul ATC: J05AX24.

Mecanism de acțiune

Tecovirimat inhibă activitatea proteinei VP37 a orthopoxvirusului, care este codificată de o genă cu grad înalt de conservare la toți membrii genului Orthopoxvirus. Tecovirimat blochează interacțiunea dintre VP37 și Rab9 GTPaza celulară și factorul celular TIP47, ceea ce împiedică formarea virionilor anvelopați cu competență de ieșire, necesari pentru diseminarea virusului de la o celulă la alta și pe distanță lungă.

Activitatea în culturile celulare

În testele pe culturi celulare, concentrațiile eficiente ale tecovirimatului care au determinat o reducere cu 50 % a efectului citopatic indus de virus (EC_{50}), au fost de 0,016-0,067 μ M, 0,014-0,039 μ M, 0,015 μ M și 0,009 μ M, pentru virusul variolei, al mpxv, al variolei iepurilor și respectiv pentru virusul vaccinia.

Rezistență

Nu se cunosc cazuri de orthopoxvirusuri rezistente la tecovirimat apărute în mod natural, deși rezistența la tecovirimat se poate dezvolta prin selecția indusă de medicament. Tecovirimat are o barieră de rezistență relativ scăzută, iar anumite substituții ale aminoacizilor din proteina-țintă VP37 pot determina scăderi masive ale activității antivirale a tecovirimatului. Posibilitatea rezistenței la tecovirimat trebuie să fie luată în considerare în cazul pacienților care fie nu răspund la terapie, fie prezintă recrudescența bolii după o perioadă inițială în care a existat răspuns.

Eficacitatea non-clinică

S-au efectuat studii privind eficacitatea la macaci cynomolgus infectați cu virusul mpxv și la iepuri din rasa Neozelandez alb (New Zealand White, NZW) infectați cu virusul variolei iepurilor. Criteriul principal final de evaluare privind eficacitatea în aceste studii a fost supraviețuirea. În studiile efectuate la primat non-umane, la macacii cynomolgus s-a utilizat testul de provocare letală prin administrarea intravenoasă a 5×10^7 unități formatoare de plăci de virus mpxv. Tecovirimat a fost administrat pe cale orală, o dată pe zi, la o valoare a dozei de 10 mg/kg, timp de 14 zile, începând din Ziua 4, 5 sau 6 după provocare. În studiile la iepuri, la iepurii din rasa NZW s-a utilizat testul de provocare letală prin administrarea intradermică a 1000 de unități formatoare de plăci de virus al variolei iepurilor. Tecovirimat a fost administrat pe cale orală, o dată pe zi, timp de 14 zile la o valoare

a dozei de 40 mg/kg, începând din Ziua 4 după provocare. Momentul administrării de tecovirimat în aceste studii a fost ales astfel încât să se evalueze eficacitatea atunci când tratamentul este instituit după ce animalele prezintă semne clinice de boală, anume leziuni variolice la nivelul dermului în cazul macacilor cynomolgus și febră în cazul iepurilor. Semnele clinice de boală au fost evidente la unele animale în Ziua 2-3 după provocare, însă au fost evidente la toate animalele până în Ziua 4 după provocare. Supraviețuirea a fost monitorizată timp de 3-6 ori media timpului până la deces în cazul animalelor netratate din fiecare model.

Tratamentul cu tecovirimat timp de 14 zile a avut drept rezultat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic a supraviețuirii în raport cu placebo, cu excepția cazurilor în care a fost administrat la macacii cynomolgus începând cu Ziua 6 după provocare (Tabelul 4).

Tabelul 4: Ratele de supraviețuire în studiile cu tratament cu tecovirimat la macaci cynomolgus și iepuri NZW care prezintă semne clinice de boală provocată de orthopoxvirus

| | Instituirea tratamentul ui ^a | Procentajul de supraviețuire (nr. de supraviețuitori/n) | | Valoarea p ^b | Diferența ratelor de supraviețuire ^c (ÎÎ 95 %) ^d |
|--------------------------|---|---|-------------|----------------------------|---|
| | | Placebo | Tecovirimat | | |
| Macaci cynomolgus | | | | | |
| Studiul 1 | Ziua 4 | 0 % (0/7) | 80 % (4/5) | 0,0038 | 80 % (20,8 %, 99,5 %) |
| Studiul 2 | Ziua 4 | 0 % (0/6) | 100 % (6/6) | 0,0002 | 100 % (47,1 %, 100 %) |
| Studiul 3 | Ziua 4 | 0 % (0/3) | 83 % (5/6) | 0,0151 | 83 % (7,5 %, 99,6 %) |
| | Ziua 5 | | 83 % (5/6) | 0,0151 | 83 % (7,5 %, 99,6 %) |
| | Ziua 6 | | 50 % (3/6) | 0,1231 | 50 % (-28,3 %, 90,2 %) |
| Iepuri NZW | | | | | |
| Studiul 4 | Ziua 4 | 0 % (0/10) | 90 % (9/10) | < 0,0001 | 90 % (50,3 %, 99,8 %) |
| Studiul 5 | Ziua 4 | NA ^e | 88 % (7/8) | NA | NA |

^a Ziua de după provocare în care a fost instituit tratamentul cu tecovirimat.

^b Valoarea p provine din testul Boschloo unilateral (cu modificare Berger-Boos a gamma = 0,000001) în comparație cu placebo.

^c Procentajul de supraviețuire la animalele tratate cu tecovirimat minus procentajul de supraviețuire la animalele tratate cu placebo.

^d Interval de încredere exact de 95 % bazat pe scorul statistic al diferenței dintre ratele de supraviețuire.

^e În acest studiu nu a fost inclus un grup de control cu placebo.

LEGENDĂ: NA = Nu este cazul

Relația farmacocinetică/farmacodinamică

Au fost dezvoltate modele FC/FD la primate non-umane („non-human primate”, NHP) și iepure pentru a stabili relația dintre expunere și răspuns între tratamentul cu tecovirimat și supraviețuire. Doza și schema de administrare recomandate la om au fost selectate ulterior, astfel încât să asigure expuneri care le depășesc pe cele asociate cu doza cu eficacitate completă la animale. Analiza modelelor FC/FD indică faptul că C_{min} și ASC sunt cei mai predictivi parametri FC în ce privește eficacitatea medicamentului.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu tecovirimat la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul bolilor provocate de orthopoxvirusuri (variolă, mpox, variolă bovină și vaccinia) (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Acest medicament a fost autorizat în „condiții excepționale”. Aceasta înseamnă că din motive etice nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament. Agenția Europeană pentru

Medicamente va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Tecovirimat atinge concentrații plasmatiche maxime la 4-6 ore după administrarea împreună cu alimente.

Administrarea tecovirimatului împreună cu o masă cu conținut lipidic și caloric moderat (~ 600 de calorii și ~ 25 grame de grăsime) a crescut expunerea la medicament (ASC) cu 39 %, în comparație cu tecovirimat utilizat în condiții de repaus alimentar (à jeun).

Distributie

Tecovirimat se leagă de proteinele plasmatiche umane în proporție de 77,3-82,2 %. După administrarea unei doze unice de 600 mg de tecovirimat marcat cu ¹⁴C la subiecți sănătoși, concentrațiile radioactivității totale au fost mai scăzute în sângele integral, în comparație cu plasma, la toate momentele determinărilor, iar raportul dintre sângele integral și plasmă s-a încadrat între 0,62 și 0,90 la toate momentele determinărilor. Tecovirimat are un volum de distribuție mare (1356 l).

Metabolizare

Pe baza studiilor la om, tecovirimatul este metabolizat formând metaboliții M4 (N-{3,5-dioxo-4-azatetraciclo[5.3.2.0{2,6}.0{8,10}]dodec-11-en-4-il}amină), M5 (3,5-dioxo-4-aminotetraciclo[5.3.2.0{2,6}.0{8,10}]dodec-11-enă) și TFMBA [acid 4-(trifluorometil)benzoic]. Niciunul dintre metaboliți nu este activ farmacologic.

Tecovirimat este un substrat al UGT1A1 și UGT1A4. În urină, glucuronoconjugatul principal al tecovirimatului și glucuronoconjugatul M4 au fost cele mai abundente componente, reprezentând o medie de 24,4 %, respectiv de 30,3 % din doză. Cu toate acestea, niciunul dintre glucuronoconjugăți nu a fost identificat drept metabolit major în plasmă.

Eliminare

După administrarea unei doze unice de tecovirimat marcat cu ¹⁴C la subiecți sănătoși, aproximativ 95 % din radioactivitatea ¹⁴C a fost recuperată în urină și materii fecale în perioada de 192 de ore de după administrarea dozei, aproximativ 73 % din radioactivitatea ¹⁴C fiind recuperată în urină, iar 23 % în materiile fecale, ceea ce indică faptul că excreția se realizează preponderent pe cale renală. Excreția renală a compusului inițial a fost minimă, reprezentând mai puțin de 0,02 %. Majoritatea medicamentului excretat de sistemul renal este sub formă de glucuronoconjugat. În materiile fecale s-a excretat preponderent tecovirimat nemodificat. Timpul de înjumătățire plasmatică terminal al tecovirimatului a fost de 19,3 ore.

Liniaritate/Non-liniaritate

Tecovirimat prezintă o farmacocinetică liniară în intervalul de doze de 100-600 mg.

Grupe speciale de pacienți

Nu s-au observat diferențe semnificative din punct de vedere clinic în ce privește farmacocinetica tecovirimatului la subiecți sănătoși în funcție de vârstă, sex sau rasă.

Insuficiență renală

Nu s-au observat diferențe semnificative din punct de vedere clinic în ce privește farmacocinetica tecovirimatului la subiecți cu insuficiență renală (pe baza ratei de filtrare glomerulară estimate).

Insuficiență hepatică

Nu s-au observat diferențe semnificative din punct de vedere clinic în ce privește farmacocinetica tecovirimatului la subiecți cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă (pe baza scorurilor Child Pugh A, B sau C). Cu toate acestea, este posibil ca pacienții cu insuficiență hepatică severă să aibă concentrații plasmatice mai mari de medicament în formă nelegată și metaboliți (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Copii și adolescenți

Farmacocinetica tecovirimatului nu a fost evaluată la subiecți copii și adolescenți. Se preconizează că schema terapeutică pediatrică, recomandată pentru subiecți cu greutatea corporală de cel puțin 13 kg, va produce expuneri la tecovirimat comparabile cu cele obținute la subiecții adulți cu vârsta între 18 și 50 de ani, pe baza modelării de farmacocinetică populațională și a unei abordări bazate pe simulare.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile non-clinice au fost observate efecte numai la expuneri considerabil mai mari față de expunerea maximă la om, fapt ce indică o relevanță mică pentru utilizarea clinică.

Siguranța non-clinică a fost evaluată în studii cu durată de 28 de zile și 3 luni la șoareci, respectiv maimuțe. Expunerile C_{max} la valoarea de doză la care nu se observă nicio reacție adversă în studiile de toxicologie, în comparație cu C_{max} la om la doza recomandată la om („recommended human dose”, RHD), au marje de siguranță de 23 pe baza studiilor la șoareci și de 2,5 pe baza studiilor la maimuțe. Câinele este o specie mai sensibilă la tecovirimat și s-au efectuat teste la câini după administrarea de doză unică și după doze repetate. La șase ore după administrarea unei doze unice de 300 mg/kg, un câine a prezentat convulsii (tonico-clonice), iar electroencefalografia (EEG) a indicat activitate convulsivă. Această doză produce la câine o C_{max} de aproximativ 4 ori mai mare decât cea mai mare C_{max} la om obținută la RHD. La câine, s-a stabilit că valoarea dozei la care nu se observă nicio reacție adversă este de 30 mg/kg, cu o marjă de siguranță a C_{max} la valoarea RHD de 1.

Nu au fost efectuate studii privind carcinogenitatea cu tecovirimat.

Tecovirimat nu a fost genotoxic în testele *in vitro* sau *in vivo*.

Într-un studiu privind fertilitatea și dezvoltarea embrionică în stadiu incipient la șoarece, nu s-au observat efecte ale tecovirimatului asupra fertilității femelelor în condițiile unor expuneri (ASC) la tecovirimat de aproximativ 24 de ori mai mari decât expunerea la om la RHD. Într-un studiu privind fertilitatea și dezvoltarea embrionică în stadiu incipient la șoarece, nu s-au observat efecte semnificative din punct de vedere biologic ale tecovirimatului asupra fertilității masculilor și femelelor în condițiile unor expuneri (ASC) la tecovirimat de aproximativ 24 de ori mai mari decât expunerea la om la RHD.

S-au efectuat studii privind toxicitatea asupra funcției de reproducere la șoareci și iepuri. Pe baza studiilor-pilot, doza maximă selectată pentru studiul definitiv la iepuri a fost de 100 mg/kg, iar la șoareci de 1 000 mg/kg. Nu s-au observat efecte toxice embrio-fetale la iepure la doze de până la 100 mg/kg/zi (0,4 ori expunerea la om la RHD) și nu s-au observat efecte toxice embrio-fetale la șoarece la doze de până la 1 000 mg/kg/zi (de aproximativ 23 de ori mai mari decât expunerea la om la RHD).

Nu s-au observat efecte toxice embrio-fetale la doze de până la 100 mg/kg/zi la iepure (0,4 ori expunerea la om la RHD). Efectele toxice materne au fost detectate la iepuri la doza de 100 mg/kg/zi și au inclus scăderea greutății corporale și mortalitate.

Datele toxicologice/privind siguranța la animale au evidențiat excreția tecovirimatului în lapte. Într-un studiu privind lactația, efectuat cu doze de până la 1 000 mg/kg/zi, s-au observat valori medii ale raportului dintre concentrațiile tecovirimatului în lapte și plasmă de până la aproximativ 0,8, la 6 și 24

de ore după administrarea dozei, în condițiile administrării orale la șoareci în ziua de lactație 10 sau 11.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1. Lista excipienților

Conținutul capsulei

Siliciu coloidal anhidru
Croscarmeloză sodică (E468)
Hipromeloză (E464)
Lactoză monohidrat
Stearat de magneziu
Celuloză microcristalină (E460)
Laurilsulfat de sodiu (E487)

Capsula

Gelatină
Albastru strălucitor FCF (E133)
Eritrozină (E127)
Galben - amurg („sunset yellow”) (E110)
Dioxid de titan (E171)

Cerneală pentru imprimat

Shellac (E904)
Dioxid de titan (E171)
Alcool izopropilic
Hidroxid de amoniu (E527)
Alcool butilic
Propilenglicol
Simeticonă

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani.

Capsulele care au fost desfăcute și amestecate cu alimente sau lichide trebuie să fie consumate în interval de 30 de minute (vezi pct. 6.6).

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25 °C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după amestecare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD), cu capac din polipropilenă cu sistem de închidere securizat pentru copii.

Cutia conține 84 (2 flacoane a câte 42) de capsule.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1600/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 6 IAN 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE

Aceasta fiind o autorizare în „condiții excepționale” și în conformitate cu articolul 14 alineatul (8) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să pună în aplicare, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

| Descrierea | Data de finalizare |
|---|--|
| Studii non-intervenționale post-autorizare: <u>SOB 1. SIGA-246-021: Un studiu de fază 4, observațional, pe teren, de evaluare a siguranței și beneficiilor clinice la pacienții tratați cu</u> | Se va furniza în cadrul reevaluării anuale și după cel târziu 12 luni de la ultima |

| Descrierea | Data de finalizare |
|---|--|
| <p data-bbox="201 190 925 255"><u>TPOXX® (tecovirimat) după expunerea la virusul variolic și diagnosticul clinic de boală variolică</u></p> <p data-bbox="201 293 1043 421">Pentru caracterizarea suplimentară a eficacității și siguranței tecovirimatului în tratamentul variolei, DAPP trebuie să efectueze și să depună rezultatele studiului în regim deschis, pe teren, SIGA-246-021, la apariția unui focar de variolă (conform protocolului).</p> | <p data-bbox="1075 190 1362 389">administrare a tecovirimatului pentru tratamentul variolei sau ultima colectare de date în cazul colectării de date retrospective</p> |

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tecovirimat SIGA 200 mg capsule
tecovirimat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține tecovirimat 200 mg (sub formă de monohidrat)

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză și galben - amurg (E110). **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

84 (2 flacoane a câte 42) de capsule.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25 °C.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1600/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Tecovirimat

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**FLACON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tecovirimat SIGA 200 mg capsule
tecovirimat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține tecovirimat 200 mg (sub formă de monohidrat)

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză și galben - amurg (E110). **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

42 de capsule.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25 °C.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1600/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Tecovirimat SIGA 200 mg capsule tecovirimat

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. (Vezi pct. 4).

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Tecovirimat SIGA și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Tecovirimat SIGA
3. Cum să luați Tecovirimat SIGA
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Tecovirimat SIGA
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Tecovirimat SIGA și pentru ce se utilizează

Tecovirimat SIGA conține substanța activă tecovirimat.

Tecovirimat SIGA este utilizat pentru a trata infecțiile virale, cum sunt variola, variola simiană („mpox”) și variola bovină la adulți, adolescenți și copii cu greutatea de cel puțin 13 kg.

De asemenea, Tecovirimat SIGA este utilizat pentru a trata complicațiile induse de vaccinurile antivariolice.

Tecovirimat SIGA acționează prin oprirea răspândirii virusului. Acest lucru va ajuta organismul dumneavoastră să își consolideze protecția împotriva virusului până când vă simțiți mai bine.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Tecovirimat SIGA

Nu luați Tecovirimat SIGA

- dacă sunteți alergic la Tecovirimat SIGA sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să luați Tecovirimat SIGA, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

- Dacă sistemul dumneavoastră imunitar nu funcționează corect (imunodeficiență) sau dacă luați medicamente care slăbesc sistemul imunitar (de exemplu, corticosteroizi în doză mare, imunosupresoare sau medicamente împotriva cancerului).
- Dacă aveți funcție redusă a ficatului sau a rinichilor.

Copii cu greutatea mai mică de 13 kg

Acest medicament nu trebuie să fie administrat la copii cu greutatea mai mică de 13 kg.

Tecovirimat SIGA împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Trebuie să îi spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

- repaglinidă (un medicament utilizat pentru tratarea nivelurilor glicemiei în cazul diabetului zaharat)
- omeprazol, lansoprazol sau rabeprazol (utilizate pentru tratarea ulcerelor sau a arsurilor în piept)
- midazolam (un medicament utilizat pentru adormirea persoanelor înaintea unei intervenții chirurgicale)
- bupropionă (un medicament utilizat pentru tratarea depresiei)
- atorvastatină (un medicament utilizat pentru tratarea nivelului crescut de colesterol)
- flurbiprofen (un medicament utilizat pentru tratarea durerii)
- metadonă (un medicament utilizat pentru tratarea durerii sau a simptomelor de sevraj la narcotice)
- darunavir, maraviroc sau rilpivirină (utilizate pentru tratarea infecției cu HIV)
- sildenafil, tadalafil sau vardenafil (utilizate pentru tratarea disfuncției erectile)
- voriconazol (un medicament pentru tratarea infecțiilor fungice)
- tacrolimus (un medicament utilizat pentru suprimarea sistemului imunitar)

Administrarea Tecovirimat SIGA cu oricare dintre acestea poate împiedica medicamentele dumneavoastră să acționeze corespunzător sau poate agrava reacțiile adverse. Poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă administreze un medicament diferit sau să vă ajusteze doza de medicament pe care o luați. Lista de mai sus nu reprezintă lista completă a medicamentelor a căror administrare trebuie modificată de medicul dumneavoastră.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Tecovirimat SIGA nu este recomandat în timpul sarcinii.

Nu se cunoaște dacă Tecovirimat SIGA se excretă în laptele uman. Nu este recomandată alăptarea în timpul tratamentului cu acest medicament. Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, adresați-vă medicului înainte de a lua acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje dacă vă simțiți amețit.

Tecovirimat SIGA conține lactoză și galben apus de soare (E110)

- Tecovirimat SIGA conține lactoză. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.
- De asemenea, acest medicament conține galben - amurg (E110), o substanță colorantă. Aceasta poate provoca reacții alergice.

3. Cum să luați Tecovirimat SIGA

Luăți întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Adulți, adolescenți și copii cu greutatea de cel puțin 13 kg

Dozele recomandate sunt prezentate în tabelul de mai jos.

| Greutatea corporală | Doza |
|------------------------------------|--|
| Între 13 kg și mai puțin de 25 kg | O capsulă de Tecovirimat SIGA 200 mg o dată la 12 ore, timp de 14 zile (200 mg de două ori pe zi) |
| Între 25 kg și mai puțin de 40 kg | Două capsule de Tecovirimat SIGA 200 mg o dată la 12 ore, timp de 14 zile (400 mg de două ori pe zi) |
| Între 40 kg și mai puțin de 120 kg | Trei capsule de Tecovirimat SIGA 200 mg o dată la 12 ore, timp de 14 zile (600 mg de două ori pe zi) |
| 120 kg și peste | Trei capsule de Tecovirimat SIGA 200 mg o dată la 8 ore, timp de 14 zile (600 mg de trei ori pe zi) |

Mod de administrare

Tecovirimat SIGA trebuie să fie luat în interval de 30 de minute de la consumarea unei mese cu conținut moderat de calorii și grăsimi.

Adulți, adolescenți și copii care au dificultăți la înghițirea capsulelor

În cazul pacienților care nu pot înghiți capsulele, medicul poate recomanda desfacerea capsulei și amestecarea conținutului cu 30 ml de lichid (de exemplu, lapte, lapte cu ciocolată) sau de alimente moi (de exemplu, piure de mere, iaurt).

Spălați-vă și ștergeți-vă pe mâini înainte și după preparare. Desfaceți cu atenție capsula, astfel încât conținutul să nu se verse sau să se risipească în aer. Țineți capsula cu capacul îndreptat în sus și scoateți capacul de pe corpul capsulei. Folosiți un recipient mic pentru a amesteca. Amestecați întregul conținut al capsulei cu 30 ml de lichid (de exemplu, lapte) sau de alimente moi (de exemplu, iaurt). Amestecul trebuie administrat în interval de 30 de minute după amestecare și în interval de 30 de minute după masă.

Dozele recomandate pentru copii, adolescenți și adulți, precum și instrucțiunile de preparare, sunt prezentate în tabelul de mai jos.

| Greutatea corporală | Doza de tecovirimat | Cantitatea de lichid sau aliment moale | Numărul de capsule | Instrucțiuni privind amestecarea alimentelor cu tecovirimat |
|------------------------------------|----------------------------|---|---------------------------|---|
| Între 13 kg și mai puțin de 25 kg | 200 mg | 2 linguri | 1 capsulă de Tecovirimat | Amestecați întregul conținut al unei capsule de Tecovirimat cu 2 linguri de lichid sau aliment moale. |
| Între 25 kg și mai puțin de 40 kg | 400 mg | 2 linguri | 2 capsule de Tecovirimat | Amestecați întregul conținut a 2 capsule de Tecovirimat cu 2 linguri de lichid sau aliment moale. |
| Între 40 kg și mai puțin de 120 kg | 600 mg | 2 linguri | 3 capsule de Tecovirimat | Amestecați întregul conținut a 3 capsule de Tecovirimat cu 2 linguri de lichid sau aliment moale. |

| | | | | |
|-----------------|--------|-----------|--------------------------|---|
| 120 kg și peste | 600 mg | 2 linguri | 3 capsule de Tecovirimat | Amestecați întregul conținut a 3 capsule de Tecovirimat cu 2 linguri de lichid sau aliment moale. |
|-----------------|--------|-----------|--------------------------|---|

Dacă luați mai mult Tecovirimat SIGA decât trebuie

Spuneți-i medicului dumneavoastră dacă ați luat prea multe capsule de Tecovirimat SIGA, astfel încât medicul să vă poată monitoriza pentru a depista eventualele semne sau simptome de reacții adverse.

Dacă uitați să luați Tecovirimat SIGA

Dacă omiteți o doză, nu mai luați doza respectivă și continuați cu următoarea doză programată. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă nu mai luați Tecovirimat SIGA, simptomele dumneavoastră pot să revină sau să se agraveze

Nu opriți administrarea Tecovirimat SIGA înainte de a încheia tratamentul și fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul.

Dacă vomitați după ce luați Tecovirimat SIGA

Dacă vomitați în interval de 30 de minute după ce luați Tecovirimat SIGA, puteți lua altă doză imediat. Dacă vomitați la mai mult de 30 de minute după ce ați luat Tecovirimat SIGA, nu luați altă doză și continuați cu următoarea doză programată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Dacă manifestați oricare dintre următoarele reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect.

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Durere de cap

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Amețeală
- Greață sau vărsături
- Diaree
- Durere abdominală

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

- Scădere a poftei de mâncare
- Valori crescute ale enzimelor hepatice
- Depresie sau anxietate
- Iritabilitate
- Depresie
- Atacuri de panică
- Migrenă
- Oboseală sau somnolență sau incapacitate de a adormi
- Incapacitate de concentrare, sau durată scăzută a atenției
- Perturbări ale gustului
- Furnicăături sau amorțeală la nivelul mâinilor, al labei piciorului sau al gurii
- Durere la nivelul gurii
- Constipație
- Flatulență
- Indigestie sau deranjament stomacal
- Disconfort abdominal sau umflare abdominală
- Gură uscată
- Buze uscate sau crăpate
- Ulcerații la nivelul gurii
- Râgâit
- Arsuri în piept
- Mâncărime sau erupție pe piele (urticarie)
- Durere și rigiditate la nivelul articulațiilor
- Febră
- Frisoane
- Stare generală de rău
- Durere
- Sete
- Dacă vi se efectuează o scanare a activității electrice a creierului, numită electroencefalogramă, aceasta poate arăta valori anormale ale activității electrice a creierului.
- Dacă vi se efectuează un test de sânge, acesta poate arăta că aveți un număr de globule roșii sau de globule albe, sau de trombocite mai mic decât de obicei.
- Bătăi rapide ale inimii (tahicardie) sau puls neregulat

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Tecovirimat SIGA

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe flacon după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

A se păstra la temperaturi sub 25 °C.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că capsula este ruptă sau prezintă orice fel de deteriorare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Tecovirimat SIGA

- Substanța activă este tecovirimat monohidrat, echivalent cu tecovirimat 200 mg.
- Celelalte componente sunt:
Conținutul capsulei: siliciu coloidal anhidru, croscarmeloză sodică (E468), hipromeloză (E464), lactoză monohidrat, stearat de magneziu, celuloză microcristalină (E460) și laurilsulfat de sodiu (E487).
Capsula: gelatină, albastru strălucitor FCF (E133), eritrozină (E127), galben - amurg („sunset yellow”) (E110) și dioxid de titan (E171).
Cerneală pentru imprimat: shellac (E904), dioxid de titan (E171), alcool izopropilic, hidroxid de amoniu (E527), alcool butilic, propilenglicol și simeticonă.

Cum arată Tecovirimat SIGA și conținutul ambalajului

- Tecovirimat SIGA se prezintă sub formă de capsule de culoare portocalie și neagră, pe culori fiind imprimat cu cerneală albă „SIGA®” și „ST-246”. Capsulele au lungimea de 21,7 milimetri și diametrul de 7,64 milimetri.
- Tecovirimat SIGA este disponibil în cutie care conține 84 (2 flacoane a câte 42) de capsule.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Acest prospect a fost revizuit în

Acest medicament a fost autorizat în „condiții excepționale”. Aceasta înseamnă că din motive etice nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile despre acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>