

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tecovirimat SIGA 200 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene tecovirimat monoidrato equivalente a 200 mg di tecovirimat.

Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni capsula contiene 31,5 mg di lattosio (come monoidrato) e 0,41 mg di giallo tramonto (E110).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida (capsula)

Capsule di gelatina opaca, con corpo di colore arancione e cappuccio di colore nero, contenenti una polvere bianca-biancastra. Sul corpo sono stampati la scritta "SIGA" e il logo SIGA (un triangolo dai lati curvi contenente lettere) seguito da "®" in inchiostro bianco. Sul cappuccio è stampata la scritta "ST-246®" in inchiostro bianco. Le capsule sono lunghe 21,7 millimetri con un diametro di 7,64 millimetri.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Tecovirimat SIGA è indicato per il trattamento delle seguenti infezioni virali negli adulti e nei bambini con peso corporeo di almeno 13 kg:

- vaiolo
- mpox
- vaiolo bovino

Tecovirimat SIGA è anche indicato per il trattamento delle complicazioni dovute a replicazione del virus vaccinico a seguito di vaccinazione antivaiolosa in adulti e bambini con peso corporeo di almeno 13 kg (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Tecovirimat SIGA deve essere usato in accordo con le raccomandazioni ufficiali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Il trattamento con tecovirimat deve essere iniziato quanto prima dopo la diagnosi (vedere paragrafo 4.1).

Adulti e bambini di almeno 13 kg

Le dosi raccomandate sono riportate nella Tabella 1.

Tabella 1: Dose raccomandata in base al peso corporeo

Peso corporeo	Dosaggio	Numero di capsule
da 13 kg a <25 kg	200 mg ogni 12 ore per 14 giorni	1 capsula da 200 mg di Tecovirimat
da 25 kg a <40 kg	400 mg ogni 12 ore per 14 giorni	2 capsule da 200 mg di Tecovirimat
da 40 kg a <120 kg	600 mg ogni 12 ore per 14 giorni	3 capsule da 200 mg di Tecovirimat
≥120 kg	600 mg ogni 8 ore per 14 giorni	3 capsule da 200 mg di Tecovirimat

Ri-somministrazione in caso di vomito

In caso di vomito entro 30 minuti dall'assunzione di tecovirimat capsule rigide, è possibile somministrare immediatamente un'altra dose. In caso di vomito dopo più di 30 minuti dall'assunzione di tecovirimat capsule rigide, non devono essere somministrate dosi aggiuntive e la somministrazione deve riprendere come di consueto dopo 12 ore.

Popolazioni speciali

Popolazione anziana

Non sono necessari aggiustamenti della dose (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non sono necessari aggiustamenti della dose (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non sono necessari aggiustamenti della dose (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

Tecovirimat non deve essere somministrato a bambini di peso corporeo inferiore a 13 kg. Non sono state formulate raccomandazioni riguardanti la dose.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Tecovirimat capsule rigide deve essere assunto entro 30 minuti da un pasto con tenore di grassi moderato o alto (vedere paragrafo 5.2).

Per i pazienti non in grado di deglutire Tecovirimat capsule rigide, è possibile aprire le capsule e miscelarne il contenuto con circa 30 mL di liquido (ad es. latte) o cibi morbidi (ad es. yogurt) e deglutire il tutto entro 30 minuti dalla fine di un pasto (vedere paragrafi 5.2 e 6.3).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Co-somministrazione con altri medicinali

La co-somministrazione di repaglinide e tecovirimat può causare ipoglicemia da lieve a moderata (vedere paragrafo 4.5). Quando si somministra tecovirimat con repaglinide occorre monitorare il glucosio ematico e i sintomi di ipoglicemia.

La co-somministrazione di midazolam e tecovirimat può ridurre l'efficacia di midazolam (vedere paragrafo 4.5). Quando si somministra tecovirimat con midazolam occorre monitorare l'efficacia di midazolam.

Compromissione renale

L'uso di tecovirimat in pazienti con grave compromissione renale richiede cautela, poiché i dati clinici in questa popolazione sono limitati e si possono osservare più alti livelli di farmaco libero e metaboliti (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Compromissione epatica

L'uso di tecovirimat in pazienti con grave compromissione epatica richiede cautela, poiché i dati clinici in questa popolazione sono limitati e si possono osservare più alti livelli di farmaco libero e di metaboliti (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Popolazione immunocompromessa

La sicurezza e l'efficacia di tecovirimat non sono state valutate in soggetti immunocompromessi. Studi preclinici che hanno utilizzato modelli animali indicano che tecovirimat può avere una ridotta efficacia nei soggetti immunocompromessi. (Vedere paragrafo 5.1).

Eccipienti

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene giallo tramonto (E110). Può causare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Effetto di altri medicinali su tecovirimat

Tecovirimat è un substrato di UGT1A1, 1A3 e 1A4. Non si prevede che la co-somministrazione di tecovirimat con potenti inibitori o induttori di questi UGT abbia un effetto clinicamente importante sull'esposizione a tecovirimat.

Effetto di tecovirimat su altri medicinali

Tecovirimat e il suo metabolita M4 sono induttori del citocromo P450 (CYP)3A e CYP2B6. La co-somministrazione con tecovirimat può determinare una riduzione dell'esposizione plasmatica a substrati sensibili di CYP3A4 o CYP2B6, che può potenzialmente portare a una riduzione degli effetti. Durante la co-somministrazione di tecovirimat con substrati di CYP3A4 e CYP2B6 che presentano strette finestre terapeutiche è consigliato un monitoraggio. Per alcuni esempi, vedere la tabella 2.

Tecovirimat è un debole inibitore di CYP2C8 e CYP2C19. La co-somministrazione con tecovirimat può determinare un aumento delle esposizioni plasmatiche a substrati sensibili di CYP2C8 o CYP2C19, che può potenzialmente causare un aumento degli effetti avversi. Durante la co-somministrazione di tecovirimat con substrati di CYP2C8 e CYP2C19 che presentano strette finestre terapeutiche è consigliato un monitoraggio. Per alcuni esempi, vedere la tabella 2.

Tabella 2: Interazioni con altri medicinali e relative raccomandazioni posologiche

Medicinale per area terapeutica^a	Effetto sui livelli del medicinale. Variazione percentuale media di AUC, C_{max}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Tecovirimat
Agenti a effetto depressivo sul SNC		
Midazolam ^a (2 mg)	Midazolam: AUC: ↓ 32% C _{max} : ↓ 39%	Tecovirimat è un debole induttore del CYP3A4 ed ha causato una diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di midazolam. Occorre monitorare l'efficacia di midazolam aggiustando la dose al bisogno.
Analgesici narcotici		
Metadone	Interazioni non studiate Previste AUC: ↓ C _{max} : ↓	Non può essere escluso un rischio di diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di metadone (substrato del CYP2B6). L'associazione di tecovirimat e metadone deve essere usata con cautela.
Antagonisti del CCR5		
Maraviroc	Interazioni non studiate Previste AUC: ↓ C _{max} : ↓	Non può essere escluso un rischio di diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di maraviroc (substrato del CYP3A4). L'associazione di tecovirimat e maraviroc deve essere usata con cautela.
Antidepressivi		
Bupropione ^a (150 mg)	Riduzione del bupropione AUC: ↓ 15% C _{max} : ↓ 14%	Non sono necessari aggiustamenti della dose. Occorre monitorare l'efficacia del bupropione.
Antidiabetici		
Repaglinide ^a (2 mg)	Repaglinide: AUC: ↑ 27% C _{max} : ↑ 27%	Tecovirimat è un debole inibitore del CYP2C8 e ha causato un aumento delle concentrazioni plasmatiche di repaglinide. La co-somministrazione di repaglinide e tecovirimat può causare ipoglicemia da lieve a moderata. Quando si co-somministrano tecovirimat e repaglinide occorre monitorare il glucosio ematico e i sintomi di ipoglicemia dei pazienti.
Antimicotici		
Voriconazolo	Interazioni non studiate Previste AUC: ↑ C _{max} : ↑	Non può essere escluso un rischio di aumento delle concentrazioni plasmatiche di voriconazolo (substrato del CYP2C19). L'associazione di tecovirimat e voriconazolo deve essere usata con cautela.
Antinfiammatori non steroidei		
Flurbiprofene ^a (50 mg)	Flurbiprofene: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Non sono necessari aggiustamenti della dose.
Antivirali - inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa		

Rilpivirina	Interazioni non studiate Previste AUC: ↓ C _{max} : ↓	Non può essere escluso un rischio di diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina (substrato del CYP3A4). L'associazione di tecovirimat e rilpivirina deve essere usata con cautela.
Immunosoppressori		
Tacrolimus	Interazioni non studiate Previste AUC: ↓ C _{max} : ↓	Non può essere escluso un rischio di diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di tacrolimus (substrato del CYP3A4). L'associazione di tecovirimat e tacrolimus deve essere usata con cautela.
INIBITORI DELLA FOSFODIESTERASI DI TIPO 5 (PDE-5)		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Interazioni non studiate Previste AUC: ↓ C _{max} : ↓	Non può essere escluso un rischio di diminuzione delle concentrazioni plasmatiche degli inibitori della PDE-5 (substrato del CYP3A4). L'associazione di tecovirimat e inibitori della PDE-5 deve essere usata con cautela.
Inibitori della HMG CO-A reduttasi		
Atorvastatina	Interazioni non studiate Previste AUC: ↓ C _{max} : ↓	Non può essere escluso un rischio di diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di atorvastatina (substrato del CYP3A4). L'associazione di tecovirimat e atorvastatina deve essere usata con cautela.
Inibitori della pompa protonica		
Omeprazolo ^a (20 mg)	Omeprazolo AUC: ↑ 73% C _{max} : ↑ 83%	Tecovirimat è un debole inibitore del CYP2C19 e ha causato un aumento delle concentrazioni plasmatiche di omeprazolo.
Lansoprazolo Rabeprazolo	Interazioni non studiate Previste AUC: ↑ C _{max} : ↑	L'associazione di tecovirimat e inibitori della pompa protonica deve essere usata con cautela.
Inibitori della proteasi (PI)		
Darunavir	Interazioni non studiate Previste AUC: ↓ C _{max} : ↓	Non può essere escluso un rischio di diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di darunavir (substrato del CYP3A4). L'associazione di tecovirimat e darunavir deve essere usata con cautela.

^a Queste interazioni sono state studiate in adulti sani al fine di valutare l'effetto di dosi ripetute di tecovirimat da 600 mg due volte al giorno sulla PK a dose singola dei substrati sonda.

Vaccino

Non sono stati effettuati studi d'interazione vaccino-farmaco in soggetti umani. Alcuni studi sugli animali hanno indicato che la co-somministrazione allo stesso tempo di tecovirimat con il vaccino antivaioleso vivo (virus vaccinico) può ridurre la risposta immunitaria al vaccino.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di tecovirimat in donne in gravidanza non esistono.

Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Tecovirimat non è raccomandato durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se tecovirimat/metaboliti siano escreti nel latte materno.

Dati tossicologici/di sicurezza disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di tecovirimat nel latte (vedere paragrafo 5.3).

Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con tecovirimat.

Fertilità

Gli effetti di tecovirimat sulla fertilità nell'uomo non sono stati studiati.

Tecovirimat ha causato una riduzione della fertilità a causa di tossicità testicolare nei topi maschi (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Tecovirimat altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti devono essere informati della possibile comparsa di capogiri e avvertiti di usare cautela nella guida di veicoli o nell'uso di macchinari fintanto che non conoscono gli effetti che tecovirimat può avere su di loro.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse ai farmaci segnalate più frequentemente sono state cefalea (12,3%) e nausea (4,5%).

Riepilogo delle reazioni avverse in formato tabellare

Le reazioni avverse sono classificate secondo la classificazione per sistemi e organi e per frequenza. Le categorie di frequenza sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $1/1.000$), molto raro ($1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 3: Frequenza delle reazioni avverse secondo la classificazione per sistemi e organi nelle sperimentazioni cliniche

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune
Patologie del sistema emolinfopoietico			Ematocrito diminuito Emoglobina diminuita Leucopenia Trombocitopenia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Appetito ridotto
Patologie epatobiliari			Prove di funzionalità epatica aumentate

Disturbi psichiatrici			Ansia Depressione Disforia Irritabilità Attacco di panico
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Capogiro	Alterazione dell'attenzione Disgeusia Elettroencefalogramma anormale Insonnia Emicrania Sonnolenza Parestesia
Patologie cardiache			Frequenza cardiaca aumentata Palpitazioni
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Dolore orofaringeo
Patologie gastrointestinali		Dolore addominale superiore Fastidio addominale Diarrea Nausea Vomito	Distensione dell'addome Ulcera aftosa Labbra screpolate Stipsi Bocca secca Dispepsia Eruttazione Flatulenza Malattia da reflusso gastroesofageo Movimenti intestinali infrequenti Parestesia orale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Porpora palpabile Prurito generalizzato Eruzione cutanea Eruzione cutanea pruriginosa
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Artralgia Osteoartrite
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			Brividi Stanchezza Sensazione di agitazione Malessere Dolore Piressia Sete

Popolazione pediatrica

Tecovirimat non è stato studiato nella popolazione pediatrica.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio, i pazienti devono essere monitorati per eventuali segni o sintomi di reazioni avverse. L'emodialisi non elimina significativamente tecovirimat nei pazienti che hanno assunto una dose eccessiva.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antivirale per uso sistemico, altri antivirali, codice ATC: J05AX24.

Meccanismo d'azione

Tecovirimat inibisce l'attività della proteina VP37 dell'orthopoxvirus, che è codificata da un gene altamente conservato in tutti i membri del genere Orthopoxvirus. Tecovirimat blocca l'interazione di VP37 con Rab9 GTPasi e TIP47 a livello cellulare impedendo la formazione di virioni con envelope competenti per l'egresso necessari per la diffusione del virus da cellula a cellula e a lungo raggio.

Attività in coltura cellulare

Nei saggi di coltura cellulare, le concentrazioni efficaci di tecovirimat che hanno determinato una riduzione del 50% dell'effetto citopatico indotto dal virus (EC_{50}) sono risultate rispettivamente di 0,016-0,067 μ M, 0,014-0,039 μ M, 0,015 μ M e 0,009 μ M per i virus del vaiolo, dell'mpox, del vaiolo del coniglio e dei virus vaccinici.

Resistenza

Non vi sono casi noti di orthopoxvirus presenti in natura con resistenza a tecovirimat, sebbene possa svilupparsi resistenza a tecovirimat sotto la pressione selettiva del farmaco. Tecovirimat presenta una barriera di resistenza relativamente bassa e certe sostituzioni aminoacidiche nella proteina VP37 bersaglio possono determinare considerevoli riduzioni nell'attività antivirale di tecovirimat. Nei pazienti che non rispondono alla terapia o che sviluppano una recrudescenza della malattia dopo un periodo iniziale di risposta deve essere considerata la possibilità che sia presente resistenza a tecovirimat.

Efficacia non clinica

Sono stati condotti studi di efficacia su macachi *Cynomolgus* infettati con il virus dell'mpox e su conigli Bianca di Nuova Zelanda (NZW) infettati con il virus del vaiolo del coniglio. L'endpoint primario di efficacia per questi studi era la sopravvivenza. Negli studi su primati non umani, i macachi *Cynomolgus* sono stati sottoposti a challenge letale per via endovenosa con 5×10^7 unità formanti placche di virus dell'mpox. Tecovirimat è stato somministrato per via orale una volta al giorno a un livello di dose di 10 mg/kg per 14 giorni, a partire dal Giorno 4, 5 o 6 post-challenge. Negli studi sui conigli, i conigli NZW sono stati sottoposti a challenge letale per via intradermica con 1.000 unità formanti placche di virus del vaccino del coniglio. Tecovirimat è stato somministrato per via orale una volta al giorno per 14 giorni a un livello di dose di 40 mg/kg, a partire dal Giorno 4 post-challenge. In questi studi, la tempistica di somministrazione di tecovirimat era tesa a valutare l'efficacia del trattamento quando avviato dopo la manifestazione dei segni clinici di malattia negli animali, segnatamente lesioni dermiche da vaiolo nei macachi *Cynomolgus* e febbre nei conigli. I segni clinici di malattia erano evidenti in alcuni animali al Giorno 2-3 post-challenge ma sono divenuti manifesti in tutti gli animali entro il Giorno 4 post-challenge. In ciascun modello, per gli animali non trattati la sopravvivenza è stata monitorata per un tempo pari a 3-6 volte il tempo medio alla morte.

Il trattamento con tecovirimat per 14 giorni ha determinato un miglioramento statisticamente significativo della sopravvivenza rispetto a placebo, tranne quando tecovirimat è stato somministrato a macachi *Cynomolgus* a partire dal Giorno 6 post-challenge (Tabella 4).

Tabella 4: Tassi di sopravvivenza negli studi sul trattamento con tecovirimat in macachi *Cynomolgus* e conigli NZW con segni clinici evidenti di malattia da Orthopoxvirus

	Inizio del trattamento ^a	Percentuale di sopravvivenza (N. sopravvissuti/n)		Valore di p ^b	Differenza nel tasso di sopravvivenza ^c (IC al 95%) ^d
		Placebo	Tecovirimat		
Macachi Cynomolgus					
Studio 1	Giorno 4	0% (0/7)	80% (4/5)	0,0038	80% (20,8%, 99,5%)
Studio 2	Giorno 4	0% (0/6)	100% (6/6)	0,0002	100% (47,1%, 100%)
Studio 3	Giorno 4	0% (0/3)	83% (5/6)	0,0151	83% (7,5%, 99,6%)
	Giorno 5		83% (5/6)	0,0151	83% (7,5%, 99,6%)
	Giorno 6		50% (3/6)	0,1231	50% (-28,3%, 90,2%)
Conigli NZW					
Studio 4	Giorno 4	0% (0/10)	90% (9/10)	<0,0001	90% (50,3%, 99,8%)
Studio 5	Giorno 4	NA ^e	88% (7/8)	NA	NA

^a Giorno post-challenge in cui è stato avviato il trattamento con tecovirimat.

^b Valore di p derivato dal test di Boschloo unilaterale (con a modifica Berger-Boos di gamma = 0,000001) rispetto a placebo.

^c Percentuale di sopravvivenza negli animali trattati con tecovirimat meno percentuale di sopravvivenza negli animali trattati con placebo.

^d Intervallo di confidenza esatto al 95% in base alla statistica del punteggio della differenza nei tassi di sopravvivenza.

^e In questo studio non è stato incluso un gruppo di controllo con placebo.

LEGENDA: NA = non applicabile

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

I modelli PK/PD nel primate non umano (NHP) e nel coniglio sono stati sviluppati allo scopo di stabilire la relazione esposizione-risposta tra il trattamento con tecovirimat e la sopravvivenza. Successivamente sono stati selezionati la dose e il regime per l'uomo per fornire esposizioni che superano quelle associate alla dose pienamente efficace negli animali. L'analisi dei modelli PK/PD indica che C_{min} e AUC sono i parametri PK più predittivi dell'efficacia del farmaco.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con tecovirimat in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della malattia da orthopoxvirus (vaiolo, mpox, vaiolo bovino e vaccinia (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Questo medicinale è stato autorizzato in "circostanze eccezionali". Ciò significa che per motivi etici non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale. L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione che si renderà disponibile su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Tecovirimat raggiunge le massime concentrazioni plasmatiche da 4 a 6 ore dopo somministrazione orale con cibo.

La somministrazione di tecovirimat con un pasto moderatamente calorico e grasso (~600 calorie e ~25 grammi di grassi) rispetto a tecovirimat assunto a digiuno (senza cibo), ha aumentato l'esposizione al farmaco (AUC) del 39%.

Distribuzione

Tecovirimat è legato alle proteine plasmatiche umane al 77,3-82,2%. Dopo una singola dose da 600 mg di tecovirimat marcato con [¹⁴C]- in soggetti sani, le concentrazioni di radioattività totale sono risultate inferiori nel sangue intero rispetto al plasma a tutte le rilevazioni temporali, con rapporti tra sangue intero e plasma nella fascia 0,62-0,90 a tutte le rilevazioni temporali. Tecovirimat presenta un volume di distribuzione elevato (1356 L).

Biotrasformazione

Sulla base di studi condotti sull'uomo, tecovirimat viene metabolizzato con formazione dei metaboliti M4 (N-{3,5-diosso-4- azatetraciclo[5.3.2.0{2,6}.0{8,10}]dodec-11-en-4-il} ammina), M5 (3,5-diosso-4-amminotetraciclo[5.3.2.0{2,6}.0{8,10}]dodec-11-ene} e TFMBA (acido 4 (trifluorometil) benzoico).

Nessun metabolita è farmacologicamente attivo.

Tecovirimat è un substrato di UGT1A1 e UGT1A4. Nelle urine, il coniugato glucuronide primario di tecovirimat e il coniugato glucuronide di M4 sono risultati i componenti presenti in misura maggiore e rappresentavano in media rispettivamente il 24,4% e il 30,3% della dose. Tuttavia, nessuno dei coniugati glucuronidi è stato trovato come metabolita principale nel plasma.

Eliminazione

Dopo una singola dose di tecovirimat marcato con [¹⁴C] in soggetti sani, circa il 95% della radioattività [¹⁴C]- è stato recuperato nelle urine e nelle feci in un periodo di 192 ore post-dose, con circa il 73% della radioattività [¹⁴C] somministrata recuperato nelle urine e il 23% recuperato nelle feci, a indicare che la via renale è la principale via di escrezione. L'escrezione renale del composto parentale è risultata minima e rappresenta meno dello 0,02%. La maggior parte del farmaco escreto dal sistema renale è in forma glucuronidata. Nelle feci, tecovirimat è stato escreto principalmente immodificato. L'emivita terminale di tecovirimat è risultata di 19,3 ore.

Linearità/non-linearità

Tecovirimat mostra una farmacocinetica lineare in un intervallo di dose di 100-600 mg.

Popolazioni speciali

Non sono emerse differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di tecovirimat in soggetti sani in base a età, sesso o razza.

Compromissione renale

In soggetti con compromissione renale (sulla base della GFR stimata), non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di tecovirimat.

Compromissione epatica

In soggetti con compromissione epatica lieve, moderata o grave (sulla base dei punteggi Child Pugh A, B o C), non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di tecovirimat.

Tuttavia è possibile che i pazienti con compromissione epatica grave possano presentare più alti livelli di farmaco libero e metaboliti (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di tecovirimat non è stata valutata in pazienti pediatrici. Sulla base di una modellazione farmacocinetica di popolazione e di un approccio di simulazione si prevede che il regime posologico per pazienti pediatrici raccomandato per soggetti con peso corporeo di almeno 13 kg produca esposizioni a tecovirimat comparabili a quelle osservate in soggetti adulti di età compresa tra 18 e 50 anni.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi preclinici sono stati osservati effetti soltanto a esposizioni considerate sufficientemente superiori alla massima esposizione nell'uomo, il che indica una scarsa rilevanza clinica.

La sicurezza preclinica è stata valutata in studi di 28 giorni e 3 mesi rispettivamente nei topi e nelle scimmie. Le esposizioni C_{max} al NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) osservate negli studi tossicologici rispetto alla C_{max} umana alla dose raccomandata nell'uomo (RHD) mostrano margini di sicurezza di 23 in rapporto al topo e di 2,5 in rapporto alla scimmia. Il cane è una specie più sensibile a tecovirimat ed è stato testato dopo una singola dose o dosi ripetute. Sei ore dopo una dose singola di 300 mg/kg, un cane ha manifestato convulsioni (toniche e cloniche) con tracciato elettroencefalografico (EEG) coerente con l'attività convulsiva. Questa dose produce nel cane una C_{max} che è risultata circa 4 volte superiore al livello massimo della C_{max} umana alla RHD. Nel cane, il NOAEL è risultato pari a 30 mg/kg, con un margine di sicurezza di 1 per la C_{max} alla RHD.

Non sono stati condotti studi di cancerogenicità su tecovirimat.

Tecovirimat non è risultato genotossico nei test condotti *in vitro* o *in vivo*.

In uno studio sulla fertilità e sullo sviluppo embrionale precoce nel topo, non sono stati osservati effetti di tecovirimat sulla fertilità femminile a esposizioni (AUC) circa 24 volte superiori all'esposizione umana alla RHD. In uno studio sulla fertilità e sullo sviluppo embrionale precoce nel topo, non sono stati osservati effetti biologicamente significativi di tecovirimat sulla fertilità maschile o femminile a esposizioni (AUC) circa 24 volte superiori all'esposizione umana alla RHD.

Studi di tossicità riproduttiva sono stati effettuati nel topo e nel coniglio. Sulla base di studi pilota, è stata scelta una dose massima di 100 mg/kg per lo studio definitivo nel coniglio e di 1.000 mg/kg per quello nel topo. Non sono state osservate evidenze di tossicità embrio-fetale nel coniglio a dosi fino a 100 mg/kg/die (0,4 volte l'esposizione umana alla RHD) né nel topo a dosi fino a 1.000 mg/kg/die (circa 23 volte superiori all'esposizione umana alla RHD).

Nel coniglio, non sono state osservate evidenze di tossicità embrio-fetale a dosi fino a 100 mg/kg/die (0,4 volte l'esposizione umana alla RHD). Nel coniglio, alla dose di 100 mg/kg/die è stata rilevata tossicità materna con segni quali riduzione del peso corporeo e mortalità.

Dati tossicologici/di sicurezza disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di tecovirimat nel latte. In uno studio sull'allattamento con somministrazione di dosi fino a 1.000 mg/kg/die, sono stati osservati rapporti latte:plasma medi per tecovirimat fino a circa 0,8 a 6 e 24 ore post-dose, quando tecovirimat è stato somministrato per via orale a topi nel Giorno di allattamento 10 o 11.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula

Silice colloidale anidra
Croscarmellosa sodica (E468)
Ipromellosa (E464)
Lattosio monoidrato
Magnesio stearato
Cellulosa microcristallina (E460)
Sodio laurilsolfato (E487)

Involucro della capsula

Gelatina
Blu brillante FCF (E133)
Eritrosina (E127)
Giallo tramonto (E110)
Biossido di titanio (E171)

Inchiostro di stampa

Gommalacca (E904)
Biossido di titanio (E171)
Alcol isopropilico
Idrossido di ammonio (E527)
Alcol butilico
Glicole propilenico
Simeticone

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

Le capsule aperte e miscelate con cibo o liquidi devono essere consumate entro 30 minuti (vedere paragrafo 6.6).

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
Per le condizioni di conservazione dopo la miscelazione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi in polietilene ad alta densità (HDPE) con capsula di chiusura in polipropilene a prova di bambino.
Confezione da 84 (2 flaconi da 42) capsule rigide.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1600/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 6 GENNAIO 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI
 LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
 UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
 DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN
 COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
 L’USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ
 POST-AUTORIZZATIVE PER L’AUTORIZZAZIONE
 ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO RILASCIATA IN
 CIRCOSTANZE ECCEZIONALI**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO RILASCIATA IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è rilasciata in circostanze eccezionali; pertanto ai sensi dell'articolo 14, paragrafo 8, del Regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
SOB 1: ai fini di un'ulteriore caratterizzazione dell'efficacia e della sicurezza di tecovirimat nel trattamento del vaiolo, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i risultati del seguente studio di fase 4 in aperto, in caso di focolaio di vaiolo (come indicato nel protocollo): Uno studio multicentrico in aperto, randomizzato, controllato, di Fase 4 per la valutazione dell'efficacia e della sicurezza di brincidofovir, tecovirimat, e brincidofovir più tecovirimat per il trattamento del vaiolo nei partecipanti in età adulta e pediatrica.	Annualmente (con rivalutazione annuale) e non oltre 12 mesi dall'ultima somministrazione di tecovirimat per il trattamento del vaiolo
SOB 2: ai fini di assicurare un adeguato monitoraggio della sicurezza e dell'efficacia di tecovirimat nel trattamento delle infezioni virali da vaiolo, mpox, vaiolo bovino e delle complicanze dovute alla replicazione dei virus vaccinia in seguito alla vaccinazione contro il vaiolo in adulti e bambini con peso corporeo pari ad almeno 13 kg, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire aggiornamenti annuali su eventuali nuove informazioni riguardanti la sicurezza e l'efficacia di tecovirimat.	Annualmente (con rivalutazione annuale)

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Tecovirimat SIGA 200 mg capsule rigide
tecovirimat

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula rigida contiene 200 mg di tecovirimat (come monoidrato)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio e giallo tramonto (E110). Per ulteriori informazioni consultare il foglio illustrativo

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

84 (2 flaconi da 42) capsule rigide.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 25°C
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1600/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Tecovirimat

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**FLACONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Tecovirimat SIGA 200 mg capsule
tecovirimat

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula contiene 200 mg di tecovirimat (come monoidrato)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio e giallo tramonto (E110). Per ulteriori informazioni consultare il foglio illustrativo

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

42 capsule rigide.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 25°C
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1600/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Tecovirimat SIGA 200 mg capsule rigide tecovirimat

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. (Vedere paragrafo 4).

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Tecovirimat SIGA e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Tecovirimat SIGA
3. Come prendere Tecovirimat SIGA
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Tecovirimat SIGA
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Tecovirimat SIGA e a cosa serve

Tecovirimat SIGA contiene il principio attivo tecovirimat.

Tecovirimat SIGA si usa per trattare infezioni virali, come vaiolo, mpox e vaiolo bovino in adulti e bambini con peso di almeno 13 kg.

Tecovirimat SIGA si usa anche per trattare le complicazioni da vaccini antivaiosi.

Tecovirimat SIGA agisce bloccando la diffusione del virus. Ciò fa sì che l'organismo possa sviluppare una protezione contro il virus fintanto che lei non si sarà ripreso.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Tecovirimat SIGA

Non prenda Tecovirimat SIGA

- se è allergico a Tecovirimat SIGA o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Tecovirimat SIGA

- Se il suo sistema immunitario non funziona come dovrebbe (immunodeficienza) o se lei sta assumendo medicinali che indeboliscono il sistema immunitario (come corticosteroidi ad alto dosaggio, immunosoppressori o medicinali per il cancro).
- Se la funzionalità del suo fegato o dei suoi reni è ridotta.

Bambini con peso inferiore a 13 kg

Questo medicinale non deve essere somministrato a bambini con peso inferiore a 13 kg.

Altri medicinali e Tecovirimat SIGA

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Informi il medico se sta assumendo uno dei medicinali elencati di seguito:

- repaglinide (un medicinale usato per il trattamento della glicemia nel diabete)
- omeprazolo, lansoprazolo o rabeprazolo (usati per il trattamento delle ulcere o del bruciore di stomaco)
- midazolam (un medicinale usato per sedare le persone prima di una procedura chirurgica)
- bupropione (un medicinale usato per il trattamento della depressione)
- atorvastatina (un medicinale usato per il trattamento del colesterolo alto)
- flurbiprofene (un medicinale usato per il dolore)
- metadone (un medicinale usato per il dolore o in caso di sintomi di astinenza da narcotici)
- darunavir, maraviroc o rilpivirina (usati per il trattamento di un'infezione da HIV)
- sildenafil, tadalafil o vardenafil (usati per il trattamento della disfunzione erettile)
- voriconazolo (un medicinale usato per il trattamento delle infezioni fungine)
- tacrolimus (un medicinale usato per sopprimere il sistema immunitario).

L'assunzione di Tecovirimat SIGA con uno di questi medicinali può impedire il loro corretto funzionamento o peggiorare eventuali effetti indesiderati. Può essere necessario per il medico prescrivere un altro medicinale o modificare la dose del medicinale che sta assumendo. Il precedente non è un elenco esaustivo dei medicinali che il medico può avere necessità di modificare.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale. Tecovirimat SIGA non è raccomandato durante la gravidanza.

Non è noto se Tecovirimat SIGA sia escreto nel latte materno. L'allattamento non è raccomandato durante il trattamento con questo medicinale. Informi il medico se sta allattando con latte materno o se intende farlo prima di prendere questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non si metta alla guida o usi macchinari se avverte una sensazione di capogiro.

Tecovirimat SIGA contiene lattosio e giallo tramonto (E110)

- Tecovirimat SIGA contiene lattosio. Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.
- Questo medicinale contiene anche giallo tramonto (E110), un colorante. Può causare reazioni allergiche.

3. Come prendere Tecovirimat SIGA

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Adulti e bambini con peso di almeno 13 kg

Le dosi raccomandate sono riportate nella tabella sottostante.

Peso corporeo	Dose
da 13 kg a <25 kg	Una capsula da 200 mg di Tecovirimat SIGA ogni 12 ore per 14 giorni (200 mg due volte al giorno)
da 25 kg a <40 kg	Due capsule da 200 mg di Tecovirimat SIGA ogni 12 ore per 14 giorni (400 mg due volte al giorno)
da 40 kg a <120 kg	Tre capsule da 200 mg di Tecovirimat SIGA ogni 12 ore per 14 giorni (600 mg due volte al giorno)
≥120 kg	Tre capsule da 200 mg di Tecovirimat SIGA ogni 8 ore per 14 giorni (600 mg tre volte al giorno)

Modo di somministrazione

Prenda Tecovirimat SIGA entro 30 minuti dal consumo di un pasto completo di almeno 600 calorie. Il pasto deve contenere almeno 25 grammi di grassi. Questo risultato si può raggiungere con molti alimenti comuni (ad esempio 2 manciate abbondanti di noci, 2 cucchiaini di olio o 1,5 cucchiaini di burro). Questo è molto importante per garantire che l'organismo assuma una quantità sufficiente di farmaco. Deglutisca le capsule intere con 150-200 mL di acqua.

Adulti e bambini con difficoltà a deglutire le capsule

Per i pazienti non in grado di deglutire le capsule, il medico può consigliare di aprire la capsula rigida e di miscelare il contenuto con 30 mL di liquido (ad es. latte, latte al cioccolato) o cibo morbido (ad es. purea di mele, yogurt).

Lavarsi e asciugarsi le mani prima e dopo la preparazione. Aprire con attenzione la capsula per evitare che il contenuto fuoriesca o si disperda nell'aria. Tenere la capsula con il cappuccio rivolto verso l'alto e sfilare il cappuccio dal corpo della capsula. Usare un piccolo contenitore per la miscelazione. Miscelare l'intero contenuto della capsula con 30 mL di liquido (ad es. latte) o un cibo morbido (ad es. yogurt). La miscela deve essere assunta entro 30 minuti dalla miscelazione ed entro 30 minuti dal pasto.

Le istruzioni per la preparazione e la posologia raccomandata per soggetti adulti e pediatrici sono riportate nella tabella sottostante.

Peso corporeo	Dose di tecovirimat	Quantità di liquido o cibo morbido	Numero di capsule	Istruzioni per miscelare il cibo e tecovirimat
da 13 kg a <25 kg	200 mg	2 cucchiaini	1 capsula di Tecovirimat	Miscelare l'intero contenuto di 1 capsula di Tecovirimat con 2 cucchiaini di liquido o cibo morbido.
da 25 kg a <40 kg	400 mg	2 cucchiaini	2 capsule di Tecovirimat	Miscelare l'intero contenuto di 2 capsule di Tecovirimat con 2 cucchiaini di liquido o cibo morbido.
da ≥40 kg a <120 kg	600 mg	2 cucchiaini	3 capsule di Tecovirimat	Miscelare l'intero contenuto di 3 capsule di Tecovirimat con 2 cucchiaini di liquido o cibo morbido.
≥120 kg	600 mg	2 cucchiaini	3 capsule di Tecovirimat	Miscelare l'intero contenuto di 3 capsule di Tecovirimat con 2 cucchiaini di liquido o cibo morbido.

Se prende più Tecovirimat SIGA di quanto deve

Informi il medico se prende un numero eccessivo di capsule di Tecovirimat SIGA in modo che possa monitorarla per la comparsa di segni o sintomi di effetti indesiderati.

Se dimentica di prendere Tecovirimat SIGA

Se salta una dose, la ignori e continui con la successiva dose programmata. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Tecovirimat SIGA, i suoi sintomi possono ricomparire o peggiorare

Non interrompa il trattamento con Tecovirimat SIGA prima di averlo completato o senza aver prima consultato il medico o il farmacista.

Se vomita dopo aver preso Tecovirimat SIGA

Se vomita entro 30 minuti dall'assunzione di Tecovirimat SIGA, può prendere immediatamente un'altra dose. Se vomita dopo più di 30 minuti dopo l'assunzione di Tecovirimat SIGA, non prenda un'altra dose e continui con la successiva dose programmata.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista.

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- Mal di testa

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- Capogiro
- Nausea o vomito
- Diarrea
- Dolore addominale

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- Appetito ridotto
- Enzimi epatici aumentati
- Depressione o ansia
- Irritabilità
- Depressione
- Attacchi di panico
- Emicrania
- Sensazione di stanchezza o sonnolenza o incapacità di prendere sonno
- Difficoltà a concentrarsi o attenzione ridotta
- Alterazioni del gusto
- Formicolio o intorpidimento di mani, piedi o bocca
- Dolore alla bocca

- Stipsi
- Flatulenza
- Indigestione o disturbi di stomaco
- Fastidio o gonfiore addominale
- Bocca secca
- Labbra secche o screpolate
- Ulcere in bocca
- Eruttazione
- Bruciore di stomaco
- Prurito o eruzione cutanea (orticaria)
- Dolore e rigidità articolare
- Febbre
- Brividi
- Sensazione generale di malessere
- Dolore
- Sensazione di sete
- Se si sottopone a una scansione dell'attività elettrica del cervello chiamata elettroencefalogramma, questo esame può restituire letture anomale dell'attività elettrica del cervello.
- Se si sottopone a un esame del sangue, questo esame può indicare un numero di globuli rossi o bianchi o di piastrine inferiore alla norma.
- Aumento della frequenza cardiaca (tachicardia) o battito cardiaco irregolare

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Tecovirimat SIGA

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul flacone dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

Non usi questo medicinale se nota che la capsula è rotta o danneggiata in qualsiasi modo.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Tecovirimat SIGA

- Il principio attivo è tecovirimat monoidrato equivalente a 200 mg di tecovirimat.
- Gli altri componenti sono:
Nucleo della capsula: silice colloidale anidra, croscarmellosa sodica (E468), ipromellosa (E464), lattosio monoidrato, magnesio stearato, cellulosa microcristallina (E460) e sodio laurilsolfato (E487).
Involucro della capsula: gelatina, blu brillante FCF (E133), eritrosina (E127), giallo tramonto (E110) e biossido di titanio (E171).
Inchiostro di stampa: gommalacca (E904), biossido di titanio (E171), alcol isopropilico, idrossido di ammonio (E527), alcol butilico, glicole propilenico e simeticone.

Descrizione dell'aspetto di Tecovirimat SIGA e contenuto della confezione

- Le capsule di Tecovirimat SIGA sono di colore arancione e nero, ciascuno con la stampa 'SIGA®' e 'ST-246' in inchiostro bianco. Le capsule sono lunghe 21,7 millimetri con un diametro di 7,64 millimetri.
- Tecovirimat SIGA è disponibile in una confezione contenente 84 (2 flaconi da 42) capsule.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

A questo medicinale è stata rilasciata una autorizzazione in "circostanze eccezionali". Ciò significa che per motivi etici non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale. L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO IV

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI PER LA VARIAZIONE DEI TERMINI <DELL'AUTORIZZAZIONE> <DELLE AUTORIZZAZIONI> ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) <del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza> <dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza> (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per tecovirimat, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Alla luce dei dati disponibili sul rischio di fallimento del trattamento derivanti dalla letteratura e da segnalazioni spontanee, il PRAC rapporteur ha concluso, in linea con il commento di un altro Stato membro, che le informazioni sul prodotto di Tecovirimat SIGA debbano essere modificate di conseguenza. Queste modifiche sono estremamente importanti anche alla luce dell'attuale epidemia di vaiolo delle scimmie (emergenza sanitaria pubblica di portata internazionale dell'OMS).

Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products, CHMP*) concorda con le relative conclusioni generali e con le motivazioni della raccomandazione.

Motivazioni per la variazione dei termini <dell'autorizzazione> <delle autorizzazioni> all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su tecovirimat, il CHMP ritiene che il rapporto beneficio/rischio del medicinale Tecovirimat SIGA sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CHMP raccomanda la variazione dei termini <dell'autorizzazione> <delle autorizzazioni> all'immissione in commercio.