

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tecovirimat SIGA 200 mg cietās kapsulas

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra cietā kapsula satur tekovirimāta monohidrātu, kas atbilst 200 mg tekovirimāta (*tecovirimum*).

### Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Katra kapsula satur 31,5 mg laktozes (monohidrāta veidā) un 0,41 mg saulrieta dzeltenā (E110).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula (kapsula)

Necaurspīdīgas želatīna kapsulas ar oranžu korpusu un melnu vāciņu, kas satur baltu vai gandrīz baltu pulveri. Uz korpusa ar baltu tinti ir uzdrukāts SIGA un SIGA logotips (izliekts trīsstūris ar burtiem tā iekšpusē), kam seko ®. Uz vāciņa ar baltu tinti uzdrukāts ST-246®. Kapsulas ir 21,7 milimetrus garas, un to diametrs ir 7,64 mm.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Tecovirimat SIGA ir paredzēts lietošanai pieaugušajiem un bērniem ar ķermeņa masu vismaz 13 kg šādu vīrusa infekciju ārstēšanai:

- bakas;
- pērtiķu bakas;
- govju bakas.

Tecovirimat SIGA ir paredzētas arī komplikāciju ārstēšanai, ko izraisa *vaccinia* vīrusa replikācija pēc vakcinācijas pret bakām-pieaugušajiem un bērniem ar ķermeņa masu vismaz 13 kg (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Tecovirimat SIGA jālieto saskaņā ar oficiālajiem ieteikumiem.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

#### Devas

Tekovirimāta terapija jāuzsāk, cik drīz vien iespējams pēc diagnozes noteikšanas (skatīt 4.1. apakšpunktu).

*Pieaugušie un bērni, kas sver vismaz 13 kg*  
Ieteicamās devas aprakstītas 1. tabulā.

## 1. tabula. Ieteicamā deva pēc ķermeņa masas

Ķermeņa masa	Deva	Kapsulu skaits
13 kg līdz mazāk nekā 25 kg	200 mg ik pēc 12 stundām 14 dienas	Viena Tecovirimat 200 mg kapsula
25 kg līdz mazāk nekā 40 kg	400 mg ik pēc 12 stundām 14 dienas	Divas Tecovirimat 200 mg kapsulas
40 kg līdz mazāk nekā 120 kg	600 mg ik pēc 12 stundām 14 dienas	Trīs Tecovirimat 200 mg kapsulas
120 kg un vairāk	600 mg ik pēc 8 stundām 14 dienas	Trīs Tecovirimat 200 mg kapsulas

### *Atkārtota deva vemšanas gadījumā*

Ja vemšana rodas 30 minūšu laikā pēc tekovirimāta cieto kapsulu lietošanas, var nekavējoties lietot citu devu. Ja vemšana rodas vēlāk nekā 30 minūtes pēc tekovirimāta cieto kapsulu lietošanas, papildu deva nav jālieto un pēc 12 stundām deva jālieto kā parasti.

### Īpašas populācijas

#### *Gados vecāki cilvēki*

Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

#### *Nieru darbības traucējumi*

Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

#### *Aknu darbības traucējumi*

Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

#### *Pediātriskā populācija*

Tekovirimātu nedrīkst lietot bērniem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 13 kg. Nav noteikti devas ieteikumi.

### Lietošanas veids

Perorālai/iekšķīgai lietošanai.

Tekovirimāta cietās kapsulas jālieto 30 minūtes pēc maltītes ar vidēju vai augstu tauku saturu (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri nevar norīt Tekovirimāta cietās kapsulas, kapsulas var atvērt un saturu samaisīt ar aptuveni 30 ml šķidruma (piem., pienu) vai mīkstas pārtikas (piem., jogurtu) un norīt 30 minūtes pēc maltītes (skatīt 5.2. un 6.3. apakšpunktu).

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Lietošana vienlaicīgi ar citām zālēm

Repaglinīda un tekovirimāta vienlaicīga lietošana var izraisīt vieglu līdz vidēji smagu hipoglikēmiju (skatīt 4.5. apakšpunktu). Lietojot tekovirimātu kopā ar repaglinīdu, jāuzrauga glikozes līmenis asinīs un hipoglikēmijas simptomi.

Midazolāma un tekovirimāta vienlaicīga lietošana var samazināt midazolāma efektivitāti (skatīt 4.5. apakšpunktu). Lietojot tekovirimātu kopā ar midazolāmu, jāuzrauga midazolāma efektivitāte.

### Nieru darbības traucējumi

Tekovirimāts jālieto piesardzīgi pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, jo klīniskie dati par šo populāciju ir ierobežoti un var novērot augstāku nesaistīto zāļu un metabolītu līmeni (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

### Aknu darbības traucējumi

Tekovirimāts jālieto piesardzīgi pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, jo klīniskie dati par šo populāciju ir ierobežoti un var novērot augstāku nesaistīto zāļu un metabolītu līmeni (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

### Populācija ar novājinātu imunitāti

Tekovirimāta drošums un efektivitāte cilvēkiem ar novājinātu imunitāti nav novērtēta. Neklīniskie pētījumi, kuros izmantoti dzīvnieku modeļi, liecina, ka tekovirimāta efektivitāte var būt samazināta cilvēkiem ar novājinātu imunitāti. Skatīt 5.1. apakšpunktu.

### Palīgvielas

Šīs zāles satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Šīs zāles satur saulrieta dzelteni (E110). Var izraisīt alerģiskas reakcijas.

## **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

### Citu zāļu ietekme uz tekovirimātu

Tekovirimāts ir UGT1A1, 1A3 un 1A4 substrāts. Nav sagaidāms, ka tekovirimāta vienlaicīga lietošana ar spēcīgiem šo UGT inhibitoriem vai inducētājiem klīniski nozīmīgi ietekmēs tekovirimāta iedarbību.

### Tekovirimāta ietekme uz citām zālēm

Tekovirimāts un tā M4 metabolīts ir citohroma P450 (CYP)3A un CYP2B6 inducētāji. Vienlaicīga lietošana ar tekovirimātu var samazināt jutīgo CYP3A4 vai CYP2B6 substrātu iedarbību plazmā, kas, iespējams, izraisa samazinātu iedarbību. Lietojot tekovirimātu vienlaicīgi ar CYP3A4 un CYP2B6 substrātiem, kuriem ir šaurs terapeitiskais logs, ieteicams veikt uzraudzību. Dažus piemērus skatīt 2. tabulā.

Tekovirimāts ir vājš CYP2C8 un CYP2C19 inhibitors. Vienlaicīga lietošana ar tekovirimātu var palielināt jutīgo CYP2C8 vai CYP2C19 substrātu iedarbību plazmā, kas, iespējams, palielina nevēlamo blakusparādību iespējamību. Lietojot tekovirimātu vienlaicīgi ar CYP2C8 un CYP2C19 substrātiem, kuriem ir šaurs terapeitiskais logs, ieteicams veikt uzraudzību. Dažus piemērus skatīt 2. tabulā.

## **2. tabula. Mijiedarbība un devu ieteikumi, lietojot kopā ar citām zālēm**

<b>Zāles pēc terapeitiskās grupas<sup>a</sup></b>	<b>Ietekme uz zāļu līmeni. Vidējās procentuālās izmaiņas AUC, C<sub>max</sub></b>	<b>Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu ar tekovirimātu</b>
<b>Antidepressants</b>		
Bupropions <sup>a</sup> (150 mg)	Pazemināta bupropiona koncentrācija AUC: ↓ 15% C <sub>max</sub> : ↓ 14%	Devas pielāgošana nav nepieciešama. Bupropiona efektivitāte ir jāuzrauga.

<b>CCR5 antagonisti</b>		
Maraviroks	Mijiedarbība nav pētīta. Prognozēts AUC: ↓ C <sub>max</sub> : ↓	Nevar izslēgt maraviroka koncentrācijas plazmā pazemināšanās risku (CYP3A4 substrāts).  Tekovirimāta un maraviroka kombinācija jālieto, ievērojot piesardzību.
<b>CNS depresants</b>		
Midazolāms <sup>a</sup> (2 mg)	Midazolāms: AUC: ↓ 32% C <sub>max</sub> : ↓ 39%	Tekovirimāts ir vājš CYP3A4 inducētājs un izraisīja midazolāma koncentrācijas pazemināšanos plazmā.  Midazolāma efektivitāte jāuzrauga un nepieciešamības gadījumā jāpielāgo deva.
<b>HMG CO-A reduktāzes inhibitori</b>		
Atorvastatīns	Mijiedarbība nav pētīta. Prognozēts AUC: ↓ C <sub>max</sub> : ↓	Nevar izslēgt atorvastatīna koncentrācijas plazmā pazemināšanās risku (CYP3A4 substrāts).  Tekovirimāta un atorvastatīna kombinācija jālieto, ievērojot piesardzību.
<b>Imūnsupresanti</b>		
Takrolīms	Mijiedarbība nav pētīta. Prognozēts AUC: ↓ C <sub>max</sub> : ↓	Nevar izslēgt takrolīma koncentrācijas plazmā pazemināšanās risku (CYP3A4 substrāts).  Tekovirimāta un takrolīma kombinācija jālieto, ievērojot piesardzību.
<b>Narkotiskie pretsāpju līdzekļi</b>		
Metadons	Mijiedarbība nav pētīta. Prognozēts AUC: ↓ C <sub>max</sub> : ↓	Nevar izslēgt metadona koncentrācijas plazmā pazemināšanās risku (CYP2B6 substrāts).  Tekovirimāta un metadona kombinācija jālieto, ievērojot piesardzību.
<b>Nesteroīds pretiekaisuma līdzeklis</b>		
Flurbiprofēns <sup>a</sup> (50 mg)	Flurbiprofēns: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
<b>Pretdiabēta līdzekļi</b>		
Repaglinīds <sup>a</sup> (2 mg)	Repaglinīds: AUC: ↑ 27% C <sub>max</sub> : ↑ 27%	Tekovirimāts ir vājš CYP2C8 inhibitors un izraisīja repaglinīda koncentrācijas palielināšanos plazmā.  Repaglinīda un tekovirimāta vienlaicīga lietošana var izraisīt vieglu līdz vidēji smagu hipoglikēmiju. Pacientiem, kuri lieto tekovirimātu vienlaikus ar repaglinīdu, jāuzrauga glikozes līmenis asinīs un hipoglikēmijas simptomi.
<b>Pretsēnīšu līdzekļi</b>		
Vorikonazols	Mijiedarbība nav pētīta. Prognozēts AUC: ↑ C <sub>max</sub> : ↑	Nevar izslēgt vorikonazola koncentrācijas plazmā paaugstināšanās risku (CYP2C19 substrāts).  Tekovirimāta un vorikonazola kombinācija jālieto, ievērojot piesardzību.
<b>Pretvīrusu līdzeklis - nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitors</b>		
Rilpivirīns	Mijiedarbība nav pētīta. Prognozēts AUC: ↓ C <sub>max</sub> : ↓	Nevar izslēgt rilpivirīna koncentrācijas plazmā pazemināšanās risku (CYP3A4 substrāts).  Tekovirimāta un rilpivirīna kombinācija jālieto, ievērojot piesardzību.

<b>5. TIPA FOSFODIESTERĀZES (PDE-5) INHIBITORI</b>		
Sildenafilis Tadalafilis Vardenafils	Mijiedarbība nav pētīta. Prognozēts AUC: ↓ C <sub>max</sub> : ↓	Nevar izslēgt PDE-5 inhibitora koncentrācijas plazmā pazemināšanās risku (CYP3A4 substrāts).  Tekovirimāta un PDE-5 inhibitoru kombinācija jālieto, ievērojot piesardzību.
<b>Proteāzes inhibitori (PI)</b>		
Darunavīrs	Mijiedarbība nav pētīta. Prognozēts AUC: ↓ C <sub>max</sub> : ↓	Nevar izslēgt darunavīra koncentrācijas plazmā pazemināšanās risku (CYP3A4 substrāts).  Tekovirimāta un darunavīra kombinācija jālieto, ievērojot piesardzību.
<b>Protonu sūkņa inhibitori</b>		
Omeprazols <sup>a</sup> (20 mg)	Omeprazols AUC: ↑ 73% C <sub>max</sub> : ↑ 83%	Tekovirimāts ir vājš CYP2C19 inhibitors un izraisīja omeprazola koncentrācijas paaugstināšanos plazmā.
Lansoprazols Rabeprazols	Mijiedarbība nav pētīta. Prognozēts AUC: ↑ C <sub>max</sub> : ↑	Tekovirimāta un protonu sūkņa inhibitoru kombinācija jālieto, ievērojot piesardzību.

<sup>a</sup> Šīs mijiedarbības tika pētītas veseliem pieaugušajiem, lai novērtētu atkārtotas 600 mg tekovirimāta devas divas reizes dienā ietekmi uz substrātu vienas devas farmakokinētiku.

#### Vakcīna

Nav veikti pētījumi par vakcīnas un zāļu mijiedarbību cilvēkiem. Daži pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka tekovirimāta vienlaicīga lietošana ar dzīvu baku vakcīnu (*vaccinia* vīruss) var samazināt imūnreakciju uz vakcīnu.

#### Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Grūtniecība

Dati par tekovirimāta lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem, kas pierāda reproduktīvo toksicitāti, nav pietiekami (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tekovirimātu grūtniecības laikā lietot nav ieteicams.

##### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai tekovirimāts/metabolīti izdalās cilvēka pienā. Pieejamie toksikoloģiskie/drošuma dati dzīvniekiem liecina par tekovirimāta izdalīšanos pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Terapijas laikā ar tekovirimātu barošana ar krūti būtu jāpārtrauc.

##### Fertilitāte

Tekovirimāta ietekme uz cilvēka fertilitāti nav pētīta. Tekovirimāts izraisīja samazinātu fertilitāti peļu tēviņiem sēklinieku toksicitātes dēļ (skatīt 5.3. apakšpunktu).

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Tekovirimāts maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienti jāinformē par iespējamu reiboni un jābrīdina par transportlīdzekļu vadīšanu vai mehānismu apkalpošanu, līdz viņi zina, kā tekovirimāts viņus ietekmēs.

#### 4.8. Nevēlamās blakusparādības

##### Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās zāļu nevēlamās blakusparādības bija galvassāpes (12,3%) un slikta dūša (4,5%).

##### Nevēlamo blakusparādību kopsavilkums tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības tika klasificētas pēc orgānu sistēmas klases. Biežuma kategorijas identificētas kā: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1\ 000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1\ 000$ ), ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

#### 3. tabula. Nevēlamo blakusparādību biežums pēc orgānu sistēmas klases no klīniskajiem pētījumiem

Orgānu sistēmas klase	Ļoti bieži	Bieži	Retāk
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			Pazemināts hematokrīta līmenis Pazemināts hemoglobīna līmenis Leikopēnija Trombocitopēnija
Vielmaiņas un uztures traucējumi			Samazināta ēstgriba
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi			Paaugstināti aknu darbības pārbaužu rādītāji
Psihiskie traucējumi			Trauksme Depresija Disforija Aizkaitināmība Panikas lēkmes
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Reibonis	Uzmanības traucējumi Disgeizija Patoloģiska elektroencefalogramma Bezmiegs Migrēna Miegainība Parestēzija
Sirds funkcijas traucējumi			Palielināts sirdsdarbības ātrums Sirdsklauves
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības			Orofaringālas sāpes
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		Sāpes vēdera augšdaļā Diskomforta sajūta vēderā Caureja	Vēdera apjoma palielināšanās Aftoza čūla Sasprēgājušas lūpas Aizcietējums

		Slikta dūša Vemšana	Sausa mute Dispepsija Eruktācija Meteorisms Gastroezofageālā refluksslimība Reta vēdera izeja Mutes parestēzija
Ādas un zemādas audu bojājumi			Palpējama purpura Ģeneralizēta nieze Izsitumi Niezoši izsitumi
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi			Artralģija Osteoartrīts
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā			Drebuļi Nogurums Nervozitātes sajūta Vājums Sāpes Pireksija Slāpes

#### Pediatriskā populācija

Tekovirimāts pediatrikajā populācijā nav pētīts.

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

#### **4.9. Pārdozēšana**

Pārdozēšanas gadījumā pacienti jānovēro, vai nav jebkādu blakusparādību pazīmju vai simptomu. Veicot hemodialīzi pacientiem, kuri pārdozējuši, netiks izvadīts nozīmīgs tekovirimāta daudzums.

### **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

#### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: pretvīrusu līdzekļi sistēmiskai lietošanai, citi pretvīrusu līdzekļi, ATĶ kods: J05AX24.

#### Darbības mehānisms

Tekovirimāts inhibē baku vīrusa (*Orthopoxvirus*) VP37 proteīna aktivitāti, kas kodēts ar augstas pakāpes konservatīvu gēnu visos *Orthopoxvirus* ģints pārstāvjos. Tekovirimāts bloķē VP37 mijiedarbību ar šūnu Rab9 GTPāze un TIP47, kas novērš efektīvu virionu apvalku veidošanos, kas nepieciešami vīrusa izplatībai no šūnas uz šūnu un lielākos attālumos.

#### Aktivitāte šūnu kultūrā



Šūnu kultūru pārbaudēs efektīvā tekovirimāta koncentrācija, kas izraisīja vīrusa inducētas citopātiskās iedarbības samazināšanos par 50% (EC<sub>50</sub>), bija 0,016–0,067 μm bakām, 0,014–0,039 μm pērtiķu bakām, 0,015 μm trušu bakām un 0,009 μm *vaccinia* vīrusiem.

### Rezistence

Nav zināmu dabiski sastopamu pret tekovirimātu rezistentu baku vīrusu (*Orthopoxvirus*) gadījumu, lai gan zāļu ietekmē var attīstīties rezistence pret tekovirimātu. Tekovirimātam ir salīdzinoši zema rezistences barjera, un noteiktas aminoskābju substitūcijas mērķa VP37 proteīnā var ievērojami samazināt tekovirimāta pretvīrusu aktivitāti. Pacientiem, kuri nereaģē uz terapiju vai kuriem pēc sākotnējā reaģēšanas perioda ir atkārtots slimības uzliesmojums, jāapsver rezistences iespējamība pret tekovirimātu.

### Neklīniskā efektivitāte

Efektivitātes pētījumi tika veikti ar *Cynomolgus* makaka pērtiķiem, kas inficēti ar pērtiķu baku vīrusu, un Jaunzēlandes baltajiem trušiem (NZW), kas inficēti ar trušu baku vīrusu. Šo pētījumu primārais efektivitātes galuzstādījums bija dzīvildze. Pētījumos ar primātiem, kas nav cilvēkveidīgie primāti, *Cynomolgus* makaka pērtiķi intravenozi saņēma nāvējošu provocējošu devu ar  $5 \times 10^7$  pērtiķu baku vīrusa plakus veidojošām vienībām. Tekovirimāts tika ievadīts iekšķīgi vienu reizi dienā 10 mg/kg devā 14 dienas, sākot ar 4., 5. vai 6. dienu pēc provocējošās devas saņemšanas. Pētījumos ar trušiem Jaunzēlandes baltie truši saņēma nāvējošu provocējošu zemādas devu ar 1000 trušu baku vīrusa plakus veidojošām vienībām. Tekovirimāts tika ievadīts iekšķīgi vienu reizi dienā 40 mg/kg devā 14 dienas, sākot ar 4. dienu pēc provocējošās devas saņemšanas. Tekovirimāta dozēšanas laiks šajos pētījumos bija paredzēts, lai novērtētu efektivitāti, ja ārstēšana tiek uzsākta pēc tam, kad dzīvniekiem ir parādījušās slimības klīniskās pazīmes, īpaši baku izraisīti dermāli bojājumi *Cynomolgus* makaka pērtiķiem un drudzis trušiem. Slimības klīniskās pazīmes dažiem dzīvniekiem bija redzamas 2.–3. dienā pēc provocējošās devas, un 4. dienā pēc provocējošās devas šīs pazīmes bija izteiktas visiem dzīvniekiem. Neārstētiem dzīvniekiem katrā modelī dzīvildze tika uzraudzīta 3–6 reizes no vidējā laika līdz nāvei.

Ārstēšana ar tekovirimātu 14 dienas izraisīja statistiski nozīmīgu dzīvildzes uzlabošanos salīdzinājumā ar placebo, izņemot gadījumus, kad tekovirimātu ievadīja *Cynomolgus* makaka pērtiķiem, sākot no 6. dienas pēc provocējošās devas (4. tabula).

#### **4. tabula. Dzīvildzes rādītāji ārstēšanas ar tekovirimātu pētījumos *Cynomolgus* makaka pērtiķiem un Jaunzēlandes baltajiem trušiem (NZW), kuriem bija baku vīrusu (*Orthopoxvirus*) slimības klīniskās pazīmes**

	Ārstēšanas uzsākšana <sup>a</sup>	Dzīvildzes procentuālā attiecība (izdzīvojušo skaits/n)		p vērtība <sup>b</sup>	Dzīvildzes rādītāja starpība <sup>c</sup> (95% TI) <sup>d</sup>
		Placebo	Tekovirimāts		
<b><i>Cynomolgus</i> makaka pērtiķi</b>					
1. pētījums	4. diena	0% (0/7)	80% (4/5)	0,0038	80% (20,8%; 99,5%)
2. pētījums	4. diena	0% (0/6)	100% (6/6)	0,0002	100% (47,1%; 100%)
3. pētījums	4. diena	0% (0/3)	83% (5/6)	0,0151	83% (7,5%; 99,6%)
	5. diena		83% (5/6)	0,0151	83% (7,5%; 99,6%)
	6. diena		50% (3/6)	0,1231	50% (-28,3%; 90,2%)
<b>Jaunzēlandes baltie truši</b>					
4. pētījums	4. diena	0% (0/10)	90% (9/10)	< 0,0001	90% (50,3%; 99,8%)
5. pētījums	4. diena	NP <sup>e</sup>	88% (7/8)	NP	NP

<sup>a</sup> Diena pēc provocējošās devas, kad tika uzsākta ārstēšana.

<sup>b</sup> p vērtība iegūta vienpusējā *Boschloo* testā (ar Bergera-Būsa gammas modifikāciju = 0,000001), salīdzinot ar placebo.

<sup>c</sup> Dzīvildzes procentuālā attiecība ar tekovirimātu ārstētiem dzīvniekiem mīnus dzīvildzes procentuālā attiecība ar placebo ārstētiem dzīvniekiem.

<sup>d</sup> Precīzs 95% ticamības intervāls, kas iegūts, pamatojoties uz dzīvildzes rādītāju starpības statistiku.

<sup>e</sup> Šajā pētījumā netika iekļauta placebo kontroles grupa.

**SKAIDROJUMS:** NP = nav piemērojams

### Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā attiecība

Primātu, kas nav cilvēkveidīgie primāti, (NHP) un trušu farmakokinētikas/farmakodinamikas modeļi tika izstrādāti, lai noteiktu iedarbības-reakcijas attiecību starp ārstēšanu ar tekovirimātu un dzīvildzi. Deva un dozēšanas shēma cilvēkiem vēlāk tika izvēlēta, lai nodrošinātu iedarbību, kas pārsniedz pilnībā efektīvās devas iedarbību uz dzīvniekiem. Farmakokinētikas/farmakodinamikas modeļu analīze liecina, ka  $C_{min}$  un AUC ir visprecīzākie zāļu efektivitātes farmakokinētikas parametri.

### Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus tekovirimātam vienā vai vairākās pediātriskās populācijas apakšgrupās *Orthopoxvirus* izraisītu slimību (baku, pērtiķu baku, govju baku un *vaccinia*) ārstēšanā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Šīs zāles ir reģistrētas „izņēmuma kārtā”. Tas nozīmē, ka ētisku apsvērumu dēļ nav bijis iespējams iegūt pilnīgu informāciju par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

### Uzsūkšanās

Tekovirimāts sasniedz maksimālo koncentrāciju plazmā 4 līdz 6 stundas pēc perorālas/iekšķīgas lietošanas kopā ar pārtiku.

Tekovirimāta lietošana kopā ar maltīti ar vidēju tauku un kaloriju saturu (~ 600 kaloriju un ~ 25 gramu tauku), salīdzinot ar tekovirimātu tukšā dūšā (bez pārtikas), palielināja zāļu iedarbību (AUC) par 39%.

### Izkliede

Tekovirimāts 77,3–82,2% saistās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām. Pēc vienas 600 mg [<sup>14</sup>C]-tekovirimāta devas veseliem cilvēkiem kopējā radioaktivitātes koncentrācija pilnasinīs bija zemāka nekā plazmā visos laika punktos, attiecībai pilnasinīs un plazmā svārstoties no 0,62 līdz 0,90 visos laika punktos. Tekovirimātam ir liels izklijes tilpums (1356 l).

### Biotransformācija

Pamatojoties uz pētījumiem ar cilvēkiem, tekovirimāts tiek metabolizēts, lai veidotu metabolītus M4 (N- {3,5-dioksa-4- azatetraciklo[5.3.2.0{2,6}.0{8,10}] dodek-11-en-4-il} amīns), M5 (3,5-dioksa-4- aminotetraciklo[5.3.2.0{2,6}.0{8,10}]dodek-11-ēns) un TFMBA (4 (trifluormetil)benzoscābe). Neviens no metabolītiem nav farmakoloģiski aktīvs.

Tekovirimāts ir UGT1A1 un UGT1A4 substrāts. Urīnā primārais tekovirimāta glikuronīda konjugāts un M4 glikuronīda konjugāts bija visizplatītākās sastāvdaļas, kas sastādīja 24,4% un attiecīgi 30,3% no devas. Tomēr neviens no glikuronīda konjugātiem netika konstatēts kā galvenais metabolīts plazmā.

### Eliminācija

Pēc vienas [<sup>14</sup>C]-tekovirimāta devas lietošanas veseliem cilvēkiem aptuveni 95% [<sup>14</sup>C] radioaktivitātes tika konstatēts urīnā un fēcēs 192 stundu laikā pēc devas lietošanas, un aptuveni 73% [<sup>14</sup>C]-radioaktivitātes izdalās urīnā un 23% izdalās fēcēs, kas liecina, ka galvenais izdalīšanās ceļš ir caur nierēm. Galvenā savienojuma izdalīšanās caur nierēm bija minimāla, sastādot mazāk nekā 0,02%.

Lielākā zāļu daļa, kas izdalās caur nieru sistēmu, ir glikuronizētā veidā. Fēcēs tekovirimāts izdalījās galvenokārt nemainītā veidā. Tekovirimāta sabrukšanas pusperiods bija 19,3 stundas.

#### Linearitāte/nelinearitāte

Tekovirimāts uzrāda lineāru farmakokinētiku devu diapazonā no 100 līdz 600 mg.

#### Īpašas populācijas

Veseliem cilvēkiem, pamatojoties uz vecumu, dzimumu vai rasi, netika novērotas klīniski nozīmīgas atšķirības tekovirimāta farmakokinētikā.

#### *Nieru darbības traucējumi*

Cilvēkiem ar nieru darbības traucējumiem (pamatojoties uz aprēķināto GFĀ) netika novērotas klīniski nozīmīgas atšķirības tekovirimāta farmakokinētikā.

#### *Aknu darbības traucējumi*

Cilvēkiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (pamatojoties uz *Child Pugh* A, B vai C rādītāju) netika novērotas klīniski nozīmīgas atšķirības tekovirimāta farmakokinētikā. Taču ir iespējams, ka pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem var būt augstāks nesaistīto zāļu un metabolītu līmenis (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

#### *Pediatriskie pacienti*

Tekovirimāta farmakokinētika bērniem nav novērtēta. Paredzams, ka, pamatojoties uz populācijas farmakokinētisko modelēšanu un simulācijas pieeju, ieteicamā dozēšanas shēma bērniem, kuru ķermeņa masa ir vismaz 13 kg, radīs tādu tekovirimāta iedarbību, kas ir salīdzināma ar pieaugušiem cilvēkiem vecumā no 18 līdz 50 gadiem.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Neklīniskajos standartpētījumos iedarbību novēroja vienīgi tad, ja izmantotās devas un iedarbības ilgums pārsniedza cilvēkam maksimāli pieļaujamos. Tas liecina, ka klīniskajā praksē šī iedarbība nav būtiska.

Neklīniskais drošums tika novērtēts 28 dienu un 3 mēnešu pētījumos ar pelēm un attiecīgi pērtiķiem.  $C_{max}$  iedarbībai toksikoloģijas pētījumos, kad nav novērota nevēlama ietekme, salīdzinot ar  $C_{max}$  cilvēkam, lietojot cilvēkam ieteicamo devu, drošības robeža ir 23, pamatojoties uz pētījumu ar pelēm, un 2,5, pamatojoties uz pētījumu ar pērtiķiem. Suņi ir jutīgāka suga pret tekovirimātu, un tika pārbaudīti pēc vienas devas vai atkārtotas devas. Sešas stundas pēc vienas 300 mg/kg devas vienam sunim bija krampji (toniski un kloniski) ar elektroencefalogrāfiju (EEG), kas atbilda krampju aktivitātei. Šī deva sunim izraisīja  $C_{max}$ , kas bija aptuveni 4 reizes augstāks nekā augstākais cilvēka  $C_{max}$  cilvēkam ieteicamās devas gadījumā. Suņiem līmenis, kādā netika novērota nevēlama iedarbība, tika noteikts 30 mg/kg ar  $C_{max}$  drošuma robežu 1 cilvēkam ieteicamās devas gadījumā.

Kancerogenitātes pētījumi ar tekovirimātu nav veikti.

Tekovirimāts neuzrādīja genotoksicitāti *in vitro* vai *in vivo* pārbaudēs.

Fertilitātes un agrīnas embrionālās attīstības pētījumā ar pelēm tekovirimāta iedarbības (AUC) gadījumā, kas bija aptuveni 24 reizes lielāka nekā iedarbība uz cilvēkiem ar cilvēkam ieteicamo devu, tekovirimāta ietekme uz mātīšu fertilitāti netika novērota. Fertilitātes un agrīnas embrionālās attīstības pētījumā ar pelēm tekovirimāta iedarbības (AUC) gadījumā, kas bija aptuveni 24 reizes lielāka nekā iedarbība uz cilvēkiem ar cilvēkam ieteicamo devu, bioloģiski nozīmīga tekovirimāta ietekme uz tēviņu vai mātīšu fertilitāti netika novērota.

Reproduktīvās toksicitātes pētījumi ir veikti ar pelēm un trušiem. Pamatojoties uz pilotpētījumiem, lielākā izvēlēta deva galīgajā pētījumā trušiem bija 100 mg/kg un pelēm 1 000 mg/kg. Netika novērota

embrija/augļa toksicitāte trušiem ar devām līdz 100 mg/kg/dienā (0,4 reizes no iedarbības cilvēkiem ar cilvēkam ieteicamo devu), un netika novērota embrija/augļa toksicitāte pelēm ar devām līdz 1 000 mg/kg/dienā (aptuveni 23 reizes no iedarbības cilvēkiem ar cilvēkam ieteicamo devu).

Netika novērota embrija/augļa toksicitāte trušiem ar devām līdz 100 mg/kg/dienā (0,4 reizes no iedarbības cilvēkiem ar cilvēkam ieteicamo devu). Toksicitāte mātītēm tika konstatēta trušiem, lietojot 100 mg/kg/dienā, kas ietvēra ķermeņa masas samazināšanos un mirstību.

Pieejamie toksikoloģiskie/drošuma dati dzīvniekiem liecina par tekovirimāta izdalīšanos pienā. Laktācijas pētījumā, lietojot devas līdz 1 000 mg/kg/dienā, 6 un 24 stundas pēc perorālas/iekšķīgas devas ievadīšanas pelēm 10. vai 11. laktācijas dienā tika novērota vidējā tekovirimāta piena un plazmas attiecība līdz aptuveni 0,8.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

#### Kapsulas saturs

Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds  
Kroskarmelozes nātrija sāls (E468)  
Hipromeloze (E464)  
Laktozes monohidrāts  
Magnija stearāts  
Mikrokristāliskā celuloze (E460)  
Nātrija laurilsulfāts (E487)

#### Kapsulas apvalks

Želatīns  
Briljanzilais FCF (E133)  
Eritrozīns (E127)  
Saulrieta dzeltenais (E110)  
Titāna dioksīds (E171)

#### Apdrukas tinte

Šellaks (E904)  
Titāna dioksīds (E171)  
Izopropilspirts  
Amonija hidroksīds (E527)  
Butilspirts  
Propilēnglikols  
Simetikons

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

5 gadi.

Kapsulas, kas ir atvērtas un sajauktas ar pārtiku vai šķidrumiem, jāizlieto 30 minūšu laikā (skatīt 6.6. apakšpunktu).

#### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sajaukšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

#### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudeles ar bērniem neatveramu polipropilēna vāciņu.

Iepakojumā 84 (2 pudeles, katrā 42) cietās kapsulas.

#### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

### **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

SIGA Technologies Netherlands B.V.

Prinsenhil 29,

Breda 4825 AX,

Nīderlande

### **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/21/1600/001

### **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2022. gada 6. janvāris

### **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu>.

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS „IZŅĒMUMA KĀRTĀ”**

## **A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Recepšu zāles.

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

## **E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS „IZŅĒMUMA KĀRTĀ”**

Tā kā šī ir reģistrācija „izņēmuma kārtā” un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14. panta 8. punktu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāveic šādi pasākumi:

Apraksts	Izpildes termiņš
<p>SOB 1: Lai sīkāk raksturotu tekovirimāta efektivitāti un drošumu baku ārstēšanā, baku uzliesmojuma gadījumā RAĪ ir jāiesniedz sekojošā atklātā kontrolētā 4. fāzes pētījuma rezultāti (saskaņā ar protokolu):</p> <p>daudzcentru, atklāts, randomizēts, kontrolēts 4. fāzes pētījums, lai novērtētu brinkidofovīra, tekovirimāta un brinkidofovīra plus tekovirimāta efektivitāti un drošumu baku ārstēšanā pieaugušajiem un bērniem.</p>	<p>Katru gadu (ar ikgadēju atkārtotu novērtējumu) un ne vēlāk kā 12 mēnešus pēc pēdējās tekovirimāta lietošanas baku ārstēšanai</p>
<p>SOB 2: Lai nodrošinātu adekvātu tekovirimāta drošuma un efektivitātes uzraudzību, ārstējot baku, pērtiķu baku un govju baku vīrusu infekcijas un komplikācijas, ko izraisījusi <i>vaccinia</i> vīrusa replikācija pēc vakcinācijas pret bakām pieaugušajiem un bērniem ar ķermeņa masu vismaz 13 kg, RAĪ katru gadu jāsniedz ziņojumi par visu jaunāko informāciju attiecībā uz tekovirimāta lietošanas drošumu un efektivitāti.</p>	<p>Katru gadu (ar ikgadēju atkārtotu novērtējumu)</p>



### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Tecovirimat SIGA 200 mg cietās kapsulas  
tecovirimatum

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra cietā kapsula satur 200 mg tekovirimāta (monohidrāta veidā).

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi un saulrieta dzeltenu (E110). **Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.**

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

84 (2 pudeles, katrā 42) cietās kapsulas.

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Perorālai/iekšķīgai lietošanai.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.  
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/21/1600/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Tecovirimat

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

### **PUDELE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Tecovirimat SIGA 200 mg kapsulas  
tecovirimatum

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra kapsula satur 200 mg tekovirimāta (monohidrāta veidā).

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi un saulrieta dzeltenu (E110). Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

42 cietās kapsulas.

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Perorālai/iekšķīgai lietošanai.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.  
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/21/1600/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### Tecovirimat SIGA 200 mg cietās kapsulas tecovirimatum

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Tecovirimat SIGA un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Tecovirimat SIGA lietošanas
3. Kā lietot Tecovirimat SIGA
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Tecovirimat SIGA
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Tecovirimat SIGA un kādam nolūkam tās lieto**

Tecovirimat SIGA satur aktīvo vielu tekovirimātu (tecovirimat).

Tecovirimat SIGA lieto vīrusu infekciju, piemēram, baku, pērtiķu baku un govju baku ārstēšanai pieaugušajiem un bērniem, kas sver vismaz 13 kg.

Tecovirimat SIGA lieto arī baku vakcīnu izraisītu komplikāciju ārstēšanai.

Tecovirimat SIGA darbojas, apturot vīrusa izplatīšanos. Tas palīdzēs Jūsu organismam veidot aizsardzību pret vīrusu, līdz jutīsieties labāk.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms Tecovirimat SIGA lietošanas**

**Nelietojiet Tecovirimat SIGA šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret Tecovirimat SIGA vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

#### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Tecovirimat SIGA lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

- Ja Jūsu imūnsistēma nedarbojas pareizi (imūndeficīts) vai lietojat zāles, kas vājina imūnsistēmu (piemēram, kortikosteroīdus lielās devās, imūnsupresantus vai zāles pret vēzi).
- Ja Jums ir pavājināta aknu vai nieru darbība.

#### **Bērni, kas sver mazāk par 13 kg**

**Šīs zāles nedrīkst lietot bērniem, kas sver mazāk par 13 kg.**



## Citas zāles un Tecovirimat SIGA

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Jums jāpastāsta ārstam, ja lietojat kādas no šīm zālēm:

- repaglinīds (zāles, ko lieto cukura līmeņa asinīs kontrolei diabēta gadījumā);
- omeprazols, lansoprazols vai rabeprazols (lieto čūlu vai grēmu ārstēšanai);
- midazolāms (zāles, ko lieto, lai cilvēks iemigtu pirms ķirurģiskas procedūras);
- bupropions (zāles, ko lieto depresijas ārstēšanai);
- atorvastatīns (zāles, ko lieto augsta holesterīna līmeņa pazemināšanai);
- flurbiprofēns (zāles, ko lieto sāpju ārstēšanai);
- metadons (zāles, ko lieto sāpju vai narkotisko vielu abstinences simptomu ārstēšanai);
- darunavīrs, maraviroks vai rilpivirīns (lieto HIV infekcijas ārstēšanai);
- sildenafilis, tadalafilis vai vardenafils (lieto erektilās disfunkcijas ārstēšanai);
- vorikonazols (zāles, ko lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai);
- takrolīms (zāles, ko lieto imūnsistēmas nomākšanai).

Lietojot Tecovirimat SIGA kopā ar kādu no šīm zālēm, var tikt pārtraukta attiecīgo zāļu pareiza darbība vai visas blakusparādības var izpausties smagāk. Jūsu ārstam, iespējams, būs jāparaksta Jums citas zāles vai jāpielāgo Jūsu lietoto zāļu deva. Iepriekš norādītajā sarakstā nav iekļautas visas zāles, kuras ārstam var būt jāmaina.

## Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tecovirimat SIGA grūtniecības laikā lietot nav ieteicams.

Nav zināms, vai Tecovirimat SIGA izdalās cilvēka pienā. Ārstēšanās laikā ar šīm zālēm barošana ar krūti nav ieteicama. Pirms šo zāļu lietošanas pastāstiet ārstam, ja barojat bērnu ar krūti vai plānojat to darīt.

## Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nevadiet transportlīdzekli un neapkalpoiet mehānismus, ja Jums ir reibonis.

## Tecovirimat SIGA satur laktozi un saulrieta dzeltenu (E110)

- Tecovirimat SIGA satur laktozi. Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.
- Šīs zāles satur arī saulrieta dzeltenu (E110), krāsvielu. Var izraisīt alerģiskas reakcijas.

## 3. Kā lietot Tecovirimat SIGA

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Pieaugušie un bērni, kas sver vismaz 13 kg

Ieteicamās devas ir aprakstītas tālāk norādītajā tabulā.

Ķermeņa masa	Deva
--------------	------

13 kg līdz mazāk nekā 25 kg	Viena Tecovirimat SIGA 200 mg kapsula ik pēc 12 stundām 14 dienas (200 mg divreiz dienā)
25 kg līdz mazāk nekā 40 kg	Divas Tecovirimat SIGA 200 mg kapsulas ik pēc 12 stundām 14 dienas (400 mg divreiz dienā)
40 kg līdz mazāk nekā 120 kg	Trīs Tecovirimat SIGA 200 mg kapsulas ik pēc 12 stundām 14 dienas (600 mg divreiz dienā)
120 kg un vairāk	Trīs Tecovirimat SIGA 200 mg kapsulas ik pēc 8 stundām 14 dienas (600 mg trīs reizes dienā)

### Lietošanas veids

Tecovirimat SIGA jālieto 30 minūšu laikā pēc pilnas maltītes, kas satur vismaz 600 kalorijas un vismaz 25 gramus tauku. Šādu maltīti var nodrošināt ar dažādiem ierastajiem pārtikas produktiem (piemēram, divas lielas sauļas riekstu, divas ēdamkarotes eļļas vai 1,5 ēdamkarotes sviesta). Tas ir ļoti svarīgi, lai nodrošinātu, ka Jūsu organisms uzņem pietiekamu zāļu daudzumu. Norijiet kapsulas veselas, uzdzerot no 150 ml līdz 200 ml ūdens.

### Pieaugušie un bērni, kuriem ir grūtības norīt kapsulas

Pacientiem, kuri nespēj norīt kapsulas, ārsts var ieteikt atvērt cieto kapsulu un sajaukt saturu ar 30 ml šķidruma (piemēram, piena, šokolādes piena) vai mīksta pārtikas (piemēram, ābolu mērces, jogurta).

Pirms un pēc zāļu sagatavošanas nomazgājiet un nosusiniet rokas. Uzmanīgi atveriet kapsulu, lai tās saturs neizšļakstītos un nenokļūtu gaisā. Turiet kapsulu ar vāciņu uz augšu un velciet vāciņu prom no kapsulas korpusa. Sajaukšanai izmantojiet nelielu trauku. Sajauciet saturu ar 30 ml šķidruma (piemēram, pienu) vai mīksta pārtikas (piemēram, jogurtu). Šis maisījums ir jālieto 30 minūšu laikā pēc sajaukšanas un 30 minūšu laikā pēc maltītes.

Ieteicamā deva bērniem un pieaugušajiem un sagatavošanas norādījumi ir sniegti tabulā.

<b>Ķermeņa masa</b>	<b>Tecovirimāta deva</b>	<b>Šķidruma vai mīksta pārtikas daudzums</b>	<b>Kapsulu skaits</b>	<b>Pārtikas un tecovirimāta sajaukšanas norādījumi</b>
13 kg līdz mazāk nekā 25 kg	200 mg	2 ēdamkarotes	1 Tecovirimat kapsula	Sajauciet visu 1 Tecovirimat kapsulas saturu ar 2 ēdamkarotēm šķidruma vai mīksta pārtikas.
25 kg līdz mazāk nekā 40 kg	400 mg	2 ēdamkarotes	2 Tecovirimat kapsulas	Sajauciet visu 2 Tecovirimat kapsulu saturu ar 2 ēdamkarotēm šķidruma vai mīksta pārtikas.
40 kg līdz mazāk nekā 120 kg	600 mg	2 ēdamkarotes	3 Tecovirimat kapsulas	Sajauciet visu 3 Tecovirimat kapsulu saturu ar 2 ēdamkarotēm šķidruma vai mīksta pārtikas.
120 kg un vairāk	600 mg	2 ēdamkarotes	3 Tecovirimat kapsulas	Sajauciet visu 3 Tecovirimat kapsulu saturu ar 2 ēdamkarotēm šķidruma vai mīksta pārtikas.

### **Ja esat lietojis Tecovirimat SIGA vairāk nekā noteikts**

Pastāstiet ārstam, ja esat lietojis pārāk daudz Tecovirimat SIGA kapsulu, lai ārsts varētu novērot, vai Jums nav blakusparādību pazīmju vai simptomu.

### **Ja esat aizmirsis lietot Tecovirimat SIGA**

Ja esat izlaidis devu, izlaidiet šo devu un turpiniet nākamo plānoto devu. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

## **Ja pārtraucat lietot Tecovirimat SIGA, Jūsu simptomi var atgriezties vai pasliktināties**

Nepārtrauciet Tecovirimat SIGA lietošanu, ja neesat pabeidzis kursu vai vispirms neesat konsultējies ar ārstu vai farmaceitu.

## **Ja vēmāt pēc Tecovirimat SIGA lietošanas**

Ja vēmāt 30 minūšu laikā pēc Tecovirimat SIGA lietošanas, varat uzreiz lietot citu devu. Ja vēmāt vēlāk nekā 30 minūtes pēc Tecovirimat SIGA lietošanas, nelietojiet citu devu un turpiniet nākamās devas lietošanu, kā paredzēts.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja Jums rodas kāda no šīm blakusparādībām, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā.

### **Ļoti bieži sastopamas blakusparādības** (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- Galvassāpes

### **Bieži sastopamas blakusparādības** (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- Reibonis
- Nelabuma sajūta (slikta dūša) vai vemšana
- Caureja
- Vēdera sāpes

### **Retāk sastopamas blakusparādības** (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- Samazināta ēstgriba
- Paaugstināts aknu enzīmu līmenis
- Depresija vai trauksme
- Aizkaitināmība
- Depresija
- Panikas lēkmes
- Migrēna
- Noguruma sajūta vai miegainība, vai nespēja aizmigt
- Nespēja koncentrēties vai mazs uzmanības noturēšanas laiks
- Garšas traucējumi
- Roku, kāju vai mutes tirpšana vai nejutīgums
- Sāpes mutē
- Aizcietējums
- Vēdera uzpūšanās
- Gremošanas traucējumi vai kuņģa darbības traucējumi
- Diskomforta sajūta vēderā vai piepūšanās
- Sausa mute
- Sausas vai sasprēgājušas lūpas
- Mutes čūlas
- Atraugas
- Grēmas
- Nieze vai izsitumi (nātrene)
- Locītavu sāpes un stīvums

- Drudzis
- Drebuļi
- Vispārēji slikta pašsajūta (savārgums)
- Sāpes
- Slāpju sajūta
- Ja Jums tiek veikta smadzeņu elektriskās aktivitātes skenēšana, ko sauc par elektroencefalogrammu, tā var uzrādīt ārkārtējus smadzeņu elektriskās aktivitātes rādījumus.
- Ja Jums tiek veikta asins analīze, tā var uzrādīt, ka Jums ir mazāks sarkano asins šūnu vai balto asins šūnu, vai trombocītu skaits nekā parasti.
- Paātrināta sirdsdarbība (tahikardija) vai neregulāra sirdsdarbība

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Tecovirimat SIGA**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudeles pēc Derīgs līdz. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka kapsula ir salauzta vai jebkādā veidā bojāta.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Tecovirimat SIGA satur**

- Aktīvā viela ir tekovirimāta monohidrāts, kas atbilst 200 mg tekovirimāta.
- Citas sastāvdaļas ir:  
Kapsulas kodols: koloidālais bezūdens silīcija dioksīds, kroskarmelozes nātrija sāls (E468), hipromeloze (E464), laktozes monohidrāts, magnija stearāts, mikrokristāliskā celuloze (E460) un nātrija laurilsulfāts (E487).  
Kapsulas apvalks: želatīns, briljantzilais FCF (E133), eritrozīns (E127), saulrieta dzeltenais (E110) un titāna dioksīds (E171).  
Apdrukas tinte: šellaks (E904), titāna dioksīds (E171), izopropilspirts, amonija hidroksīds (E527), butilspirts, propilēnglikols un simetikons.

### **Tecovirimat SIGA ārējais izskats un iepakojums**

- Tecovirimat SIGA ir oranžas un melnas kapsulas, uz katras ar baltu tinti uzdrukāts SIGA® un ST-246. Kapsulas ir 21,7 milimetrus garas, un to diametrs ir 7,64 mm.
- Tecovirimat SIGA ir pieejams iepakojumā, kas satur 84 (2 pudeles, katrā 42) kapsulas.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

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

### **Ražotājs**

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

### **Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

Šīs zāles ir reģistrētas „izņēmuma kārtā”. Tas nozīmē, ka ētisku apsvērumu dēļ nav bijis iespējams iegūt pilnīgu informāciju par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra ik gadu pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

### **Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>

**IV PIELIKUMS**  
**ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMU IZMAIŅU**  
**PAMATOJUMS**

## **Zinātniskie secinājumi**

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - PRAC*) novērtējuma ziņojumu par tekovirimāta periodiski atjaunojamo(-ajiem) drošuma ziņojumu(-iem) (PADZ), *PRAC* zinātniskie secinājumi ir šādi:

Ņemot vērā literatūrā un spontānajos ziņojumos pieejamos datus par neveiksmīgas ārstēšanas risku(-iem) un vienas dalībvalsts komentāru, *PRAC* ziņotājs secināja, ka ir jāveic attiecīgas izmaiņas Tecovirimat SIGA zāļu informācijā. Šīs izmaiņas ir arī ļoti svarīgas, ņemot vērā pašreizējos pērtiķu baku uzliesmojumus (Pasaules Veselības organizācijas pasludināta starptautiska ārkārtas situācija sabiedrības veselības jomā).

Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (*CHMP*) ir izskatījusi *PRAC* ieteikumu un piekrīt *PRAC* vispārējiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.

## **Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums**

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par tekovirimātu, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska attiecība zālēm Tecovirimat SIGA ir nemainīga, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

*CHMP* iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus.