

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tecovirimat SIGA 200 mg kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera tekowirymat jednowodny w ilości odpowiadającej 200 mg tekowirymatu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda kapsułka zawiera 31,5 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej) i 0,41 mg żółci pomarańczowej (E110).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda (kapsułka)

Nieprzezroczyste kapsułki żelatynowe z pomarańczowym korpusem i czarnym wieczkiem, zawierające biały do białawego proszek. Na korpusie nadrukowany jest białym tuszem napis „SIGA” i logo SIGA (trójkąt z zaokrąglonymi brzegami i literami w środku), po którym znajduje się znak „®”. Na wieczku nadrukowany jest białym tuszem napis „ST-246®”. Kapsułki mają długość 21,7 milimetrów i średnicę 7,64 milimetrów.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Tecovirimat SIGA jest wskazany do stosowania w leczeniu następujących zakażeń wirusowych u dorosłych i dzieci o masie ciała co najmniej 13 kg:

- oспа prawdziwa;
- oспа małpia (ang. monkeypox, mpox);
- oспа krowia.

Produkt leczniczy Tecovirimat SIGA jest również wskazany do stosowania w leczeniu powikłań wywołanych replikacją wirusa krowianki po szczepieniu przeciw ospie prawdziwej u dorosłych i dzieci o masie ciała co najmniej 13 kg (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Produkt leczniczy Tecovirimat SIGA należy stosować zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Leczenie tekowirymatem należy rozpocząć jak najszybciej po rozpoznaniu (patrz punkt 4.1).

Dorośli i dzieci o masie ciała co najmniej 13 kg
Zalecane dawki przedstawiono w Tabeli 1.

Tabela 1: Zalecana dawka według masy ciała

Masa ciała	Dawkowanie	Liczba kapsułek
13 kg do poniżej 25 kg	200 mg co 12 godzin przez 14 dni	Jedna kapsułka produktu leczniczego Tecovirimat 200 mg
25 kg do poniżej 40 kg	400 mg co 12 godzin przez 14 dni	Dwie kapsułki produktu leczniczego Tecovirimat 200 mg
40 kg do poniżej 120 kg	600 mg co 12 godzin przez 14 dni	Trzy kapsułki produktu leczniczego Tecovirimat 200 mg
120 kg i powyżej	600 mg co 8 godzin przez 14 dni	Trzy kapsułki produktu leczniczego Tecovirimat 200 mg

Ponowne podanie dawki w przypadku wymiotów

W przypadku wystąpienia wymiotów w ciągu 30 minut od przyjęcia kapsułek twardych tekowirytmatu, można natychmiast podać kolejną dawkę. W przypadku wystąpienia wymiotów po upływie 30 minut od przyjęcia kapsułek twardych tekowirytmatu, nie należy podawać kolejnej dawki i dawkowanie należy wznowić jak dotychczas po 12 godzinach.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Tekowirytmatu nie należy podawać dzieciom o masie ciała poniżej 13 kg. Nie określono zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Kapsułki twarde z tekowirytmatem należy przyjąć w ciągu 30 minut po posiłku o średniej lub wysokiej zawartości tłuszczu (patrz punkt 5.2).

W przypadku pacjentów, którzy nie mogą połknąć produktu leczniczego Tecovirimat kapsułki twarde, kapsułki można otworzyć, ich zawartość wymieszać z około 30 ml płynu (np. mleka) lub miękkiego pokarmu (np. jogurtu) i połknąć w ciągu 30 minut po zakończeniu posiłku (patrz punkty 5.2 i 6.3).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Jednoczesne podawanie z innymi produktami leczniczymi

Jednoczesne podawanie repaglinidu i tekowirymatu może powodować łagodną lub umiarkowaną hipoglikemię (patrz punkt 4.5). Podczas podawania tekowirymatu z repaglinidem należy monitorować stężenie glukozy we krwi i występowanie objawów hipoglikemii.

Jednoczesne podawanie midazolamu i tekowirymatu może zmniejszać skuteczność midazolamu (patrz punkt 4.5). Podczas podawania tekowirymatu z midazolamem należy monitorować skuteczność midazolamu.

Zaburzenia czynności nerek

Tekowirymat należy stosować ostrożnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, gdyż dane kliniczne dotyczące tej populacji są ograniczone i może wystąpić zwiększone stężenie niezwiązanego leku i metabolitów (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Tekowirymat należy stosować ostrożnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, gdyż dane kliniczne dotyczące tej populacji są ograniczone i może wystąpić zwiększone stężenie niezwiązanego leku i metabolitów (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Populacja pacjentów z obniżoną odpornością

Nie oceniono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności tekowirymatu u pacjentów z obniżoną odpornością. Badania niekliniczne na modelach zwierzęcych wskazują, że tekowirymat może mieć zmniejszoną skuteczność u pacjentów z obniżoną odpornością. (Patrz punkt 5.1).

Substancje pomocnicze

Ten lek zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Ten lek zawiera żółcień pomarańczową (E110). Lek może powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na tekowirymat

Tekowirymat jest substratem UGT1A1, 1A3 i 1A4. Nie oczekuje się, aby jednoczesne podawanie tekowirymatu i silnych inhibitorów lub induktorów tych UGT miało klinicznie istotny wpływ na ekspozycję na tekowirymat.

Wpływ tekowirymatu na inne produkty lecznicze

Tekowirymat i jego metabolit M4 są induktorami cytochromu P450 (CYP)3A i CYP2B6. Jednoczesne podawanie z tekowirymatem może prowadzić do zmniejszonej ekspozycji w osoczu wrażliwych substratów CYP3A4 lub CYP2B6, prowadząc potencjalnie do zmniejszenia ich działania. Zaleca się prowadzenie obserwacji podczas jednoczesnego podawania tekowirymatu z substratami CYP3A4 i CYP2B6 o wąskim indeksie terapeutycznym. Niektóre przykłady podano w Tabeli 2.

Tekowirymat jest słabym inhibitorem CYP2C8 i CYP2C19. Jednoczesne podawanie z tekowirymatem może prowadzić do zwiększonej ekspozycji w osoczu wrażliwych substratów CYP2C8 lub CYP2C19, prowadząc potencjalnie do nasilenia działań niepożądanych. Zaleca się prowadzenie obserwacji

podczas jednoczesnego podawania tekowirytmu z substratami CYP2C8 i CYP2C19 o wąskim indeksie terapeutycznym. Niektóre przykłady podano w Tabeli 2.

Tabela 2: Interakcje z innymi produktami leczniczymi i zalecenia dotyczące dawkowania

Produkt leczniczy według zastosowania terapeutycznego^a	Wpływ na stężenie produktu leczniczego. Średni odsetek zmiany w AUC, C_{max}	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania z tekowirytmem
Lek przeciwdepresyjny:		
Bupropion ^a (150 mg)	Zmniejszenie stężenia bupropionu AUC: ↓ 15% C _{max} : ↓ 14%	Nie jest konieczne dostosowanie dawki. Należy monitorować skuteczność bupropionu.
Leki przeciwcukrzycowe:		
Repaglinid ^a (2 mg)	Repaglinid: AUC: ↑ 27% C _{max} : ↑ 27%	Tekowirytm jest słabym inhibitorem CYP2C8 i powodował zwiększenie stężenia repaglinidu w osoczu. Jednoczesne podawanie repaglinidu i tekowirytmu może powodować łagodną do umiarkowanej hipoglikemię. Podczas jednoczesnego podawania tekowirytmu i repaglinidu należy monitorować u pacjentów stężenie glukozy we krwi i występowanie objawów hipoglikemii.
Leki przeciwgrzybicze		
Worykonazol	Nie badano interakcji Oczekuje się AUC: ↑ C _{max} : ↑	Nie można wykluczyć ryzyka zwiększenia stężenia worykonazolu w osoczu (substrat CYP2C19). Podczas jednoczesnego stosowania tekowirytmu i worykonazolu należy zachować ostrożność.
Lek przeciwwirusowy - nienukleozydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy		
Rylpiwiryna	Nie badano interakcji Oczekuje się AUC: ↓ C _{max} : ↓	Nie można wykluczyć ryzyka zmniejszenia stężenia rylpiwiryny w osoczu (substrat CYP3A4). Podczas jednoczesnego stosowania tekowirytmu i rylpiwiryny należy zachować ostrożność.
Antagoniści CCR5		
Marawirok	Nie badano interakcji Oczekuje się AUC: ↓ C _{max} : ↓	Nie można wykluczyć ryzyka zmniejszenia stężenia marawiroku w osoczu (substrat CYP3A4). Podczas jednoczesnego stosowania tekowirytmu i marawiroku należy zachować ostrożność.
Lek działający hamująco na OUN:		
Midazolam ^a (2 mg)	Midazolam: AUC: ↓ 32% C _{max} : ↓ 39%	Tekowirytm jest słabym induktorem CYP3A4 i powodował zmniejszenie stężenia midazolamu w osoczu. Należy monitorować skuteczność midazolamu i w razie konieczności dostosować dawkę.
Inhibitory reduktazy HMG-CoA		
Atorwastatyna	Nie badano interakcji. Oczekuje się AUC: ↓ C _{max} : ↓	Nie można wykluczyć ryzyka zmniejszenia stężenia atorwastatyny w osoczu (substrat CYP3A4).

		Podczas jednoczesnego stosowania tekowirytmu i atorwastatyny należy zachować ostrożność.
Leki immunosupresyjne		
Takrolimus	Nie badano interakcji Oczekuje się AUC: ↓ C _{max} : ↓	Nie można wykluczyć ryzyka zmniejszenia stężenia takrolimusu w osoczu (substrat CYP3A4). Podczas jednoczesnego stosowania tekowirytmu i takrolimusu należy zachować ostrożność.
Opioidowe leki przeciwbólowe		
Metadon	Nie badano interakcji. Oczekuje się AUC: ↓ C _{max} : ↓	Nie można wykluczyć ryzyka zmniejszenia stężenia metadonu w osoczu (substrat CYP2B6). Podczas jednoczesnego stosowania tekowirytmu i metadonu należy zachować ostrożność.
Niesteroidowe leki przeciwzapalne		
Flurbiprofen ^a (50 mg)	Flurbiprofen: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki.
INHIBITORY FOSFODIESTERAZY TYPU 5 (PDE-5)		
Sildenafil Tadalafil Wardenafil	Nie badano interakcji Oczekuje się AUC: ↓ C _{max} : ↓	Nie można wykluczyć ryzyka zmniejszenia stężenia inhibitorów PDE-5 w osoczu (substrat CYP3A4). Podczas jednoczesnego stosowania tekowirytmu i inhibitorów PDE-5 należy zachować ostrożność.
Inhibitory proteazy		
Darunawir	Nie badano interakcji. Oczekuje się AUC: ↓ C _{max} : ↓	Nie można wykluczyć ryzyka zmniejszenia stężenia darunawiru w osoczu (substrat CYP3A4). Podczas jednoczesnego stosowania tekowirytmu i darunawiru należy zachować ostrożność.
Inhibitory pompy protonowej:		
Omeprazol ^a (20 mg)	Omeprazol AUC: ↑ 73% C _{max} : ↑ 83%	Tekowirytmat jest słabym inhibitorem CYP2C19 i powodował zwiększenie stężenia omeprazolu w osoczu.
Lanzoprazol Rabeprazol	Nie badano interakcji Oczekuje się AUC: ↑ C _{max} : ↑	Podczas jednoczesnego stosowania tekowirytmu i inhibitorów pompy protonowej należy zachować ostrożność.

^a Te interakcje badano u zdrowych osób dorosłych, by ocenić wpływ wielokrotnego podawania dawek tekowirytmu 600 mg dwa razy na dobę na właściwości farmakokinetyczne pojedynczej dawki substratów badawczych.

Szczepionka

Nie przeprowadzono badań interakcji typu szczepionka-lek u ludzi. Wyniki niektórych badań na zwierzętach wskazują, że jednoczesne podawanie tekowirytmu i żywej szczepionki przeciw ospie prawdziwej (wirus krowianki) może zmniejszać odpowiedź immunologiczną na szczepionkę.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania tekowirymatu u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach dotyczące szkodliwego wpływu na reprodukcję są niewystarczające (patrz punkt 5.3).

Tekowirymat nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy tekowirymat/metabolity przenikają do mleka ludzkiego.

Na podstawie dostępnych danych toksykologicznych/bezpieczeństwa dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie tekowirymatu do mleka (patrz punkt 5.3).

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci.

Podczas leczenia tekowirymatem należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Nie badano wpływu tekowirymatu na płodność u ludzi.

Tekowirymat powodował zmniejszenie płodności u samców myszy z powodu toksycznego działania na jądra (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Tekowirymat wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Pacjentów należy poinformować o możliwości wystąpienia zawrotów głowy i pouczyć, aby zachowywali ostrożność prowadząc pojazdy lub obsługując maszyny, do czasu poznania, jak wpływa na nich tekowirymat.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były ból głowy (12,3%) i nudności (4,5%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. Częstość występowania zdefiniowana jest w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 3: Częstość występowania działań niepożądanych w badaniach klinicznych wg klasyfikacji układów i narządów

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Zmniejszenie hematokrytu Zmniejszenie stężenia hemoglobiny Leukopenia Małopłytkowość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Zmniejszone łaknienie

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Podwyższone wskaźniki w badaniu czynności wątroby
Zaburzenia psychiczne			Niepokój Depresja Dysforia Drażliwość Napad lęku
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Zawroty głowy	Zaburzenia uwagi Zaburzenia smaku Nieprawidłowy wynik elektroencefalografii Bezsenna noc Migreny Senność Parestezja
Zaburzenia serca			Zwiększenie częstości akcji serca Kołatanie serca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Ból jamy ustnej i gardła
Zaburzenia żołądka i jelit		Ból w nadbrzuszu Dyskomfort w jamie brzusznej Biegunka Nudności Wymioty	Rozdęcie brzucha Owrzodzenie błony śluzowej Spękane wargi Zaparcia Suchość w jamie ustnej Dyspepsja Odbijanie Wzdęcia Choroba refluksowa przełyku Rzadkie wypróżnianie się Parestezja błony śluzowej jamy ustnej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Plamica uniesiona Świąd uogólniony Wysypka Wysypka ze świądem
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Ból stawów Choroba zwyrodnieniowa stawów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			Dreszcze Zmęczenie Uczucie roztrzęsienia Złe samopoczucie Ból Gorączka Uczucie pragnienia

Dzieci i młodzież

Nie badano stosowania tekowirytmu u dzieci i młodzieży.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania, pacjenta należy monitorować w kierunku wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych działań niepożądanych. Hemodializa nie usuwa tekowirytmu w znaczącym stopniu u pacjentów po przedawkowaniu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, inne leki przeciwwirusowe, kod ATC: J05AX24.

Mechanizm działania

Tekowirytm hamuje aktywność białka VP37 ortopokswirusa, które jest kodowane przez wysoce konserwatywny gen u wszystkich przedstawicieli rodzaju ortopokswirusa. Tekowirytm blokuje interakcje białka VP37 z białkiem komórkowym GTPazy Rab5 i TIP47 zapobiegając tworzeniu się zdolnych do wyjścia wirionów otoczkowych koniecznych do rozprzestrzeniania się wirusa z komórki do komórki i na duże odległości.

Aktywność w hodowlach komórkowych

W hodowlach komórkowych, skuteczne stężenia tekowirytmu prowadzące do 50% zmniejszenia wywołanego wirusem efektu cytopatycznego (EC_{50}) wynosiły 0,016-0,067 μ M, 0,014-0,039 μ M, 0,015 μ M i 0,009 μ M, odpowiednio dla wirusów ospy prawdziwej, ospy małpiej, ospy króliczej i krowianki.

Oporność

Nie są znane żadne przypadki naturalnie występujących ortopokswirusów opornych na tekowirytm, chociaż oporność na tekowirytm może rozwinąć się w wyniku presji selekcyjnej. Tekowirytm ma względnie niską barierę dla oporności i niektóre substytucje aminokwasów w docelowym białku VP37 mogą powodować duże zmniejszenie działania przeciwwirusowego tekowirytmu. Możliwość wystąpienia oporności na tekowirytm należy rozpatrzyć u pacjentów, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub pacjentów z nawrotem choroby po wstępnym okresie odpowiedzi.

Skuteczność w badaniach nieklinicznych

Badania skuteczności przeprowadzono u makaków jawańskich zakażonych wirusem ospy małpiej i królików nowozelandzkich zakażonych wirusem ospy króliczej. Pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności w tych badaniach było przeżycie. W badaniach u ssaków naczelnych, makakom jawańskim podawano śmiertelne dawki dożylnie 5×10^7 jednostek tworzących łyśinkę wirusa ospy małpiej. Tekowirytm podawano doustnie jeden raz na dobę w dawce 10 mg/kg mc. przez 14 dni zaczynając w Dniu 4., 5. lub 6. po podaniu dawki wirusa. W badaniach u królików, królikom nowozelandzkim podawano śmiertelne dawki śródskórne 1000 jednostek tworzących łyśinkę wirusa ospy króliczej. Tekowirytm podawano doustnie jeden raz na dobę w dawce 40 mg/kg mc. przez 14 dni zaczynając w Dniu 4. po podaniu dawki wirusa. Czas podawania tekowirytmu w tych badaniach miał na celu ocenę skuteczności leczenia, które rozpoczynano po wystąpieniu u zwierząt klinicznych objawów choroby, a w szczególności zmian skórnych związanych z ospą u makaków jawańskich

i gorączki u królików. Kliniczne objawy choroby były widoczne u niektórych zwierząt w Dniu 2.-3. po podaniu dawki wirusa, a do Dnia 4. po podaniu dawki wirusa były one widoczne u wszystkich zwierząt. W każdym modelu, przeżycie monitorowano przez okres 3-6 razy dłuższy od średniego czasu do śmierci dla zwierząt nieleczonych.

Leczenie tekowiryntem przez 14 dni powodowało statystycznie znaczącą poprawę przeżycia w porównaniu do placebo, z wyjątkiem gdy leczenie rozpoczynano u makaków jawańskich w Dniu 6. po podaniu dawki wirusa (Tabela 4).

Tabela 4: Wskaźniki przeżycia w badaniach z zastosowaniem tekowiryntu u makaków jawańskich i królików nowozelandzkich, u których występowały kliniczne objawy choroby wywołanej przez ortopokswirus

	Rozpoczęcie leczenia ^a	Odsetek przeżycia (liczba osobników, które przeżyły/n)		wartość p ^b	Różnica wskaźnika przeżycia ^c (95% CI) ^d
		Placebo	Tekowirynt		
Makaki jawańskie					
Badanie 1	Dzień 4.	0% (0/7)	80% (4/5)	0,0038	80% (20,8%; 99,5%)
Badanie 2	Dzień 4.	0% (0/6)	100% (6/6)	0,0002	100% (47,1%; 100%)
Badanie 3	Dzień 4.	0% (0/3)	83% (5/6)	0,0151	83% (7,5%; 99,6%)
	Dzień 5.		83% (5/6)	0,0151	83% (7,5%; 99,6%)
	Dzień 6.		50% (3/6)	0,1231	50% (-28,3%; 90,2%)
Białe króliki nowozelandzkie					
Badanie 4	Dzień 4.	0% (0/10)	90% (9/10)	< 0,0001	90% (50,3%; 99,8%)
Badanie 5	Dzień 4.	nd. ^e	88% (7/8)	nd.	nd.

^aDzień po podaniu dawki wirusa, w którym rozpoczęto leczenie tekowiryntem.

^bwartość p wyliczona na podstawie jednostronnego testu Boschloo (z modyfikacją gamma wg Bergera-Boosa = 0,000001) w porównaniu do placebo.

^cOdsetek przeżycia u zwierząt leczonych tekowiryntem minus odsetek przeżycia u zwierząt leczonych placebo.

^dDokładny 95% przedział ufności oparty na statystyce punktowej różnicy we wskaźnikach przeżycia.

^eGrupa kontrolna placebo nie była włączona do tego badania.

LEGENDA: nd. = nie dotyczy

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Stworzono modele parametrów farmakokinetycznych/farmakodynamicznych ssaków naczelnych i królików w celu ustalenia zależności pomiędzy narażeniem i odpowiedzią w odniesieniu do leczenia tekowiryntem i przeżycia. Następnie wybrano dawkę i schemat leczenia u ludzi, by zapewnić ekspozycje przekraczające narażenie po podaniu w pełni skutecznej dawki u zwierząt. Analiza modeli parametrów farmakokinetycznych/farmakodynamicznych wskazuje, że C_{min} i AUC są najbardziej miarodajnymi parametrami farmakokinetycznymi skuteczności leku.

/Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego zawierającego tekowirynt w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu zakażeń wywołanych ortopokswirusami (ospa prawdziwa, ospa mała, ospa krowia i wirus krowianki) (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach. Oznacza to, że z powodów etycznych nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona raz do roku przeglądu wszelkich nowych informacji i, w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Tekowiryumat osiąga maksymalne stężenie w osoczu 4 do 6 godzin po podaniu doustnym z posiłkiem.

Podawanie tekowirymatu z posiłkiem o średniej zawartości tłuszczu i kalorii (~ 600 kalorii i ~ 25 gramów tłuszczu), w porównaniu z tekowirymatem przyjmowanym na czczo (bez spożycia posiłku), zwiększało ekspozycję na lek (AUC) o 39%.

Dystrybucja

Tekowiryumat wiąże się z białkami ludzkiego osocza w 77,3-82,2%. Po podaniu pojedynczej dawki 600 mg [¹⁴C]-tekowirymatu zdrowym osobom, stężenia całkowitej radioaktywności w krwi pełnej były mniejsze niż w osoczu we wszystkich punktach czasowych, przy czym stosunek krwi pełnej do osocza wynosił od 0,62 do 0,90 dla wszystkich punktów czasowych. Tekowiryumat ma dużą objętość dystrybucji (1356 l).

Metabolizm

Na podstawie danych z badań u ludzi, w procesie metabolizmu tekowirymatu powstają metabolity M4 (N-{3,5-diokso-4- azatetracyklo[5.3.2.0{2,6}.0{8,10}]dodeka-11-en-4-ylo}amina), M5 (3,5-diokso-4-aminotetracyklo[5.3.2.0{2,6}.0{8,10}]dodeka-11-en), i TFMBBA (kwas 4-(trifluorometylo)benzoesowy).

Żaden z metabolitów nie jest farmakologicznie aktywny.

Tekowiryumat jest substratem UGT1A1 i UGT1A4. W moczu, główny koniugat glukuronidu tekowirymatu i koniugat glukuronidu M4 były składnikami występującym w największej ilości i stanowiły średnio odpowiednio 24,4% i 30,3% dawki. Nie wykazano jednak, aby którykolwiek z koniugatów glukuronidu był głównym metabolitem w osoczu.

Eliminacja

Po podaniu pojedynczej dawki [¹⁴C]-tekowirymatu zdrowym osobom, około 95% [¹⁴C]-radioaktywności stwierdzano w moczu i kale w okresie 192 godzin po podaniu dawki, przy czym około 73% podanej radioaktywności [¹⁴C] stwierdzano w moczu, a 23% stwierdzano w kale, co wskazuje, że wydalanie odbywa się głównie przez nerki. Wydalanie przez nerki związku macierzystego było minimalne i stanowiło mniej niż 0,02%. Większość leku wydalana przez nerki jest w postaci glukuronidu. Z kałem wydalany jest głównie tekowiryumat w postaci niezmienionej. Końcowy okres półtrwania tekowirymatu wynosi 19,3 godzin.

Liniowość lub nieliniowość

Tekowiryumat wykazuje farmakokinetykę liniową w zakresie dawek 100-600 mg.

Szczególne grupy pacjentów

Nie obserwowano klinicznie istotnych różnic w parametrach farmakokinetycznych tekowirymatu u zdrowych osób w zależności od wieku, płci lub rasy.

Zaburzenia czynności nerek

U osób z zaburzeniami czynności nerek (na podstawie szacowanego wskaźnik GFR) nie obserwowano klinicznie istotnych różnic w parametrach farmakokinetycznych tekowirymatu.

Zaburzenia czynności wątroby

U osób z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (na podstawie wyniku A, B lub C w skali Childa- Pugh) nie obserwowano klinicznie istotnych różnic

w parametrach farmakokinetycznych tekowirymatu. Możliwe jest jednak, że u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami wątroby wystąpi zwiększone stężenie niezwiązanego leku i metabolitów (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie oceniono właściwości farmakokinetycznych tekowirymatu u dzieci i młodzieży. Oczekuje się, że zalecany schemat dawkowania u dzieci i młodzieży o masie ciała co najmniej 13 kg zapewni porównywalne narażenie na tekowirymat jak u dorosłych osób w wieku od 18 do 50 lat w oparciu o modelowanie i symulacje parametrów farmakokinetycznych w tej populacji.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach nieklinicznych działania toksyczne obserwowano jedynie wtedy, gdy narażenie było większe niż maksymalne narażenie występujące u ludzi, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej.

Bezpieczeństwo niekliniczne oceniano w 28-dniowym badaniu u myszy i 3-miesięcznym badaniu u małp. Narażenie C_{max} na poziomie, na którym nie obserwuje się działań niepożądanych w badaniach toksykologicznych w porównaniu do C_{max} u ludzi po podaniu zalecanej dawki u ludzi posiadają marginesy bezpieczeństwa wynoszące 23 w oparciu o badania na myszach i 2,5 w oparciu o badania u małp. Pies jest bardziej wrażliwym gatunkiem na działanie tekowirymatu i badania u psów prowadzono po podaniu dawki pojedynczej lub dawek wielokrotnych. Sześć godzin po podaniu pojedynczej dawki 300 mg/kg mc., u jednego psa wystąpiły napady drgawkowe (tonicznie-kloniczne) z zapisem elektroencefalograficznym (EEG) zgodnym z czynnością napadową. Ta dawka powodowała u psa wartość C_{max} , która była około 4 razy większa od największej wartości C_{max} u ludzi przy podawaniu zalecanej dawki u ludzi. U psa największą dawkę, po której nie obserwowano działania niepożądanego ustalono na 30 mg/kg mc., przy czym margines bezpieczeństwa C_{max} dla zalecanej dawki u ludzi wyniósł 1.

Nie przeprowadzono badań rakotwórczości tekowirymatu.

Tekowirymat nie wykazywał działania genotoksycznego w badaniach *in vitro* ani *in vivo*.

W badaniu płodności i wczesnego rozwoju zarodkowego u myszy, nie obserwowano wpływu tekowirymatu na płodność u samic przy narażeniu (AUC) na tekowirymat około 24 razy większym niż narażenie u ludzi przy zalecanej dawce u ludzi. W badaniu płodności i wczesnego rozwoju zarodkowego u myszy, nie obserwowano biologicznie istotnego wpływu tekowirymatu na płodność u samców lub samic przy narażeniu (AUC) na tekowirymat około 24 razy większym niż narażenie u ludzi przy zalecanej dawce u ludzi.

Badania szkodliwego wpływu na rozród przeprowadzono u myszy i królików. Na podstawie badań pilotażowych, największa dawka wybrana do badania ostatecznego wynosiła 100 mg/kg mc. u królików i 1000 mg/kg mc. u myszy. Nie obserwowano toksycznego działania na zarodek ani na płód królików przy dawkach do 100 mg/kg mc./dobę (0,4-krotność narażenia u ludzi przy zalecanej dawce u ludzi) i nie obserwowano toksycznego działania na zarodek ani na płód myszy przy dawkach do 1000 mg/kg mc./dobę (około 23-krotność narażenia u ludzi przy zalecanej dawce u ludzi).

Nie obserwowano toksycznego działania na zarodek ani na płód królików przy dawkach do 100 mg/kg mc./dobę (0,4-krotność narażenia u ludzi przy zalecanej dawce u ludzi). U królików stwierdzono szkodliwy wpływ na matkę przy dawkach 100 mg/kg mc./dobę, który obejmował zmniejszenie masy ciała i umieralność.

Na podstawie dostępnych danych toksykologicznych/bezpieczeństwa dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie tekowirymatu do mleka. W badaniach laktacji u myszy przy dawkach do 1000 mg/kg mc./dobę, obserwowany średni stosunek stężenia tekowirymatu w mleku i osoczu wynosił około 0,8 w 6. i 24. godzinie po podaniu dawki doustnej w Dniu 10. lub 11. laktacji.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Krzemionka koloidalna bezwodna
Kroskarmeloza sodowa (E468)
Hypromeloza (E464)
Laktoza jednowodna
Magnezu stearynian
Celuloza mikrokrystaliczna (E460)
Sodu laurylosiarczan (E487)

Otoczka kapsułki

Żelatyna
Błękit brylantowy FCF (E133)
Erytrozyna (E127)
Żółcień pomarańczowa (E110)
Tytanu dwutlenek (E171)

Tusz do nadruku

Szelak (E904)
Tytanu dwutlenek (E171)
Alkohol izopropylowy
Amonu wodorotlenek (E527)
Alkohol butylowy
Glikol propylenowy
Symetykon

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat.

Kapsułki, które zostały otwarte i wymieszane z pokarmem lub płynem należy spożyć w ciągu 30 minut (patrz punkt 6.6).

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
Warunki przechowywania produktu leczniczego po zmieszaniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki z polietylenu o dużej gęstości (HDPE) z wieczkiem z polipropylenu zabezpieczającym przed otwarciem przez dzieci.
Wielkość opakowania: 84 (2 butelki po 42) kapsułki twarde.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1600/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 6 stycznia 2022 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach i zgodnie z art. 14 ust. 8 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

Opis	Termin
<p>Szczególne zobowiązanie (ang. specific obligation, SOB) 1: W celu dokładniejszego określenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tekowirytmu w leczeniu ospy prawdziwej podmiot odpowiedzialny przedłoży wyniki poniższego badania fazy IV, prowadzonego metodą otwartej próby z grupą kontrolną po wystąpieniu ogniska ospy prawdziwej (zgodnie z protokołem):</p> <p>Wieloośrodkowe, randomizowane badanie fazy IV prowadzone metodą otwartej próby z grupą kontrolną, mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania bryncidofowiru, tekowirytmu i bryncidofowiru w skojarzeniu z tekowirytmem w leczeniu ospy prawdziwej u dorosłych i dzieci.</p>	<p>Dostarczane raz do roku (z coroczną ponowną oceną) i nie później niż 12 miesięcy po ostatnim podaniu tekowirytmu w leczeniu ospy prawdziwej</p>
<p>Szczególne zobowiązanie (SOB) 2: W celu zapewnienia odpowiedniego monitorowania bezpieczeństwa stosowania i skuteczności tekowirytmu w leczeniu zakażeń wirusami ospy prawdziwej, małpiej i krowiej oraz powikłań związanych z replikacją wirusa krowianki po szczepieniu przeciwko ospie prawdziwej u osób dorosłych i dzieci o masie ciała co najmniej 13 kg podmiot odpowiedzialny będzie co roku przekazywał aktualizacje dotyczące wszelkich nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności tekowirytmu.</p>	<p>Dostarczane raz do roku (z coroczną ponowną oceną)</p>

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TEKTUROWE PUDEŁKO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tecovirimat SIGA 200 mg kapsułki, twarde
tekowiryumat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 200 mg tekowiryumatu (w postaci tekowiryumatu jednowodnego)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę i żółcień pomarańczową (E110). Więcej informacji w ulotce dołączonej do opakowania

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

84 (2 butelki po 42) kapsułki twarde.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1600/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Tekowiryomat

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

BUTELKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tecovirimat SIGA 200 mg kapsułki
tekowiryumat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka zawiera 200 mg tekowiryumatu (w postaci tekowiryumatu jednowodnego)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę i żółcień pomarańczową (E110). Więcej informacji w ulotce dołączonej do opakowania

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

42 kapsułki twarde.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1600/001

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Tecovirimat SIGA 200 mg kapsulki, twarde tekowirymat

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Tecovirimat SIGA i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Tecovirimat SIGA
3. Jak przyjmować lek Tecovirimat SIGA
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Tecovirimat SIGA
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Tecovirimat SIGA i w jakim celu się go stosuje

Lek Tecovirimat SIGA zawiera substancję czynną tekowirymat.

Lek Tecovirimat SIGA jest stosowany w leczeniu zakażeń wirusowych, takich jak ospa prawdziwa, ospa mała i ospa krowia u osób dorosłych i dzieci o masie ciała co najmniej 13 kg.

Lek Tecovirimat SIGA stosuje się również w leczeniu powikłań wywołanych szczepionkami przeciw ospie prawdziwej.

Działanie leku Tecovirimat SIGA polega na hamowaniu rozprzestrzeniania się wirusa. To pomoże organizmowi w wytworzeniu ochrony przeciw wirusowi aż do polepszenia się stanu pacjenta.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Tecovirimat SIGA

Kiedy nie przyjmować leku Tecovirimat SIGA

- jeśli pacjent ma uczulenie na lek Tecovirimat SIGA lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Tecovirimat SIGA należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

- jeśli układ odpornościowy pacjenta nie działa prawidłowo (niedobór odporności) lub jeśli pacjent przyjmuje leki, które osłabiają układ odpornościowy (np. kortykosteroidy w dużych dawkach, leki immunosupresyjne lub przeciwnowotworowe);
- jeśli pacjent ma zmniejszoną czynność wątroby lub nerek.

Dzieci o masie ciała poniżej 13 kg

Leku nie należy podawać dzieciom o masie ciała mniejszej niż 13 kg.

Lek Tecovirimat SIGA a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z poniższych leków:

- repaglinid (lek stosowany w celu zmniejszenia stężenia cukru we krwi w cukrzycy);
- omeprazol, lanzoprazol lub rabeprazol (stosowane w leczeniu wrzodów lub zgagi);
- midazolam (lek stosowany do usypiania pacjentów przed zabiegiem chirurgicznym);
- bupropion (lek stosowany w leczeniu depresji);
- atorwastatyna (lek stosowany w leczeniu wysokiego stężenia cholesterolu);
- flurbiprofen (lek stosowany w leczeniu bólu);
- metadon (lek stosowany w leczeniu bólu lub objawów odstawienia narkotyków);
- darunawir, marawirok lub ryłpiwiryna (stosowane w leczeniu zakażenia wirusem HIV);
- syldenafil, tadalafil lub wardenafil (stosowane w leczeniu zaburzeń erekcji);
- worykonazol (lek stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych);
- takrolimus (lek stosowany do hamowania czynności układu odpornościowego).

Przyjmowanie leku Tecovirimat SIGA z którymkolwiek z tych leków może prowadzić do nieprawidłowego działania tych leków lub nasilić objawy niepożądane. Lekarz może przepisać pacjentowi inny lek lub dostosować dawkę leku przyjmowanego przez pacjenta. Powyższa lista nie zawiera wszystkich leków, które lekarz może zmienić.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku. Lek Tecovirimat SIGA nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży.

Nie wiadomo, czy lek Tecovirimat SIGA przenika do mleka ludzkiego. Podczas leczenia tym lekiem nie zaleca się karmienia piersią. Jeśli pacjentka karmi piersią lub planuje karmić piersią, powinna powiedzieć o tym lekarzowi przed rozpoczęciem przyjmowania tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie prowadzić pojazdów ani nie obsługiwać maszyn, jeśli pacjent ma zawroty głowy.

Lek Tecovirimat SIGA zawiera laktozę i żółcień pomarańczową (E110)

- Lek Tecovirimat SIGA zawiera laktozę. Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.
- Ten lek zawiera również barwnik, żółcień pomarańczową (E110). Lek może powodować reakcje alergiczne.

3. Jak przyjmować lek Tecovirimat SIGA

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Dorośli i dzieci o masie ciała co najmniej 13 kg

Zalecane dawki przedstawiono w tabeli poniżej.

Masa ciała	Dawka
13 kg do poniżej 25 kg	Jedna kapsułka leku Tecovirimat SIGA 200 mg co 12 godzin przez 14 dni (200 mg dwa razy na dobę)
25 kg do poniżej 40 kg	Dwie kapsułki leku Tecovirimat SIGA 200 mg co 12 godzin przez 14 dni (400 mg dwa razy na dobę)
40 kg do poniżej 120 kg	Trzy kapsułki leku Tecovirimat SIGA 200 mg co 12 godzin przez 14 dni (600 mg dwa razy na dobę)
120 kg i powyżej	Trzy kapsułki leku Tecovirimat SIGA 200 mg co 8 godzin przez 14 dni (600 mg trzy razy na dobę)

Sposób podawania

Lek Tecovirimat SIGA należy przyjmować w ciągu 30 minut od spożycia pełnego posiłku o kaloryczności co najmniej 600 kalorii. Posiłek powinien zawierać nie mniej niż 25 gramów tłuszczu. Taką ilość można uzyskać z wielu powszechnie stosowanych produktów spożywczych (np. 2 dużych garści orzechów, 2 łyżek oleju lub 1,5 łyżki masła). Jest to bardzo ważne, dla zagwarantowania wchłonięcia przez organizm wystarczającej ilości leku. Kapsułki należy połykać w całości, popijając 150–200 ml wody.

Dorośli i dzieci, którzy mają trudności z połknięciem kapsułek

Pacjentom, którzy nie są w stanie połknąć kapsułek, lekarz może zalecić otwarcie kapsułki twardej i wymieszanie jej zawartości z 30 ml płynu (np. mleka, mleka czekoladowego) lub miękkiego pokarmu (np. musu jabłkowego, jogurtu).

Należy umyć i osuszyć ręce przed przygotowaniem leku i po jego przygotowaniu. Ostrożnie otworzyć kapsułkę tak, aby jej zawartość nie rozsypała się lub nie rozproszyła w powietrzu. Trzymać kapsułkę wieczkiem do góry i ściągnąć wieczko z korpusu kapsułki. Użyć małego naczynia do wymieszania. Wymieszać całą zawartość kapsułki z 30 ml płynu (np. mleka) lub miękkiego pokarmu (np. jogurtu). Mieszaninę należy przyjąć w ciągu 30 minut od zmieszania i w ciągu 30 minut po spożyciu posiłku.

Zalecane dawki u dzieci, młodzieży i dorosłych oraz instrukcje dotyczące przygotowania podano w tabeli poniżej.

Masa ciała	Dawka tekowirymatu	Objętość płynu lub miękkiego pokarmu	Liczba kapsułek	Instrukcje dotyczące zmieszania tekowirymatu z pokarmem
13 kg do poniżej 25 kg	200 mg	2 łyżki stołowe	1 kapsułka leku Tecovirimat	Wymieszać całą zawartość 1 kapsułki leku Tecovirimat z 2 łyżkami stołowymi płynu lub miękkiego pokarmu.

25 kg do poniżej 40 kg	400 mg	2 łyżki stołowe	2 kapsułki leku Tecovirimat	Wymieszać całą zawartość 2 kapsułek leku Tecovirimat z 2 łyżkami stołowymi płynu lub miękkiego pokarmu.
40 kg do poniżej 120 kg	600 mg	2 łyżki stołowe	3 kapsułki leku Tecovirimat	Wymieszać całą zawartość 3 kapsułek leku Tecovirimat z 2 łyżkami stołowymi płynu lub miękkiego pokarmu.
120 kg i powyżej	600 mg	2 łyżki stołowe	3 kapsułki leku Tecovirimat	Wymieszać całą zawartość 3 kapsułek leku Tecovirimat z 2 łyżkami stołowymi płynu lub miękkiego pokarmu.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Tecovirimat SIGA

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent przyjmie za dużo kapsułek leku Tecovirimat SIGA, aby lekarz mógł monitorować pacjenta, czy nie występują objawy przedmiotowe lub podmiotowe działań niepożądanych.

Pominięcie przyjęcia leku Tecovirimat SIGA

W przypadku pominięcia dawki należy pominąć tę dawkę i kontynuować przyjmowanie kolejnej planowej dawki. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W przypadku przerwania przyjmowania leku Tecovirimat SIGA, objawy mogą powrócić lub nasilić się

Nie przerywać przyjmowania leku Tecovirimat SIGA przed ukończeniem kursu leczenia lub bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem lub farmaceutą.

Wymioty po przyjęciu leku Tecovirimat SIGA

Jeśli u pacjenta wystąpią wymioty w ciągu 30 minut po przyjęciu leku Tecovirimat SIGA, pacjent może natychmiast przyjąć następną dawkę. Jeśli u pacjenta wystąpią wymioty po upływie 30 minut od przyjęcia leku Tecovirimat SIGA, nie należy przyjmować następnej dawki i należy kontynuować przyjmowanie kolejnej planowej dawki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeśli wystąpi którykolwiek z następujących objawów niepożądanych lub jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce.

Bardzo często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów)

- Ból głowy

Często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 pacjentów)

- Zawroty głowy
- Nudności lub wymioty
- Biegunka
- Ból brzucha

Niezbyt często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 100 pacjentów)

- Zmniejszony apetyt
- Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych
- Depresja lub niepokój
- Drażliwość
- Depresja
- Napady lęku
- Migrena
- Uczucie zmęczenia lub senności lub trudności z zasypianiem
- Zaburzenia koncentracji uwagi lub mała koncentracja uwagi
- Zaburzenia smaku
- Mrowienie lub drętwienie rąk, stóp lub ust
- Ból w jamie ustnej
- Zaparcia
- Wzdęcia
- Niestrawność lub zaburzenia żołądka
- Dyskomfort w obrębie brzucha lub rozdęcie brzucha
- Suchość w jamie ustnej
- Suche lub spękane wargi
- Owrzodzenie jamy ustnej
- Odbijanie
- Zgaga
- Swędzenie lub wysypka (pokrzywka)
- Ból i sztywność stawów
- Gorączka
- Dreszcze
- Ogólne złe samopoczucie
- Ból
- Uczucie pragnienia
- Jeśli pacjent ma wykonywane badanie czynności elektrycznej mózgu, zwane elektroencefalografią, może ono przedstawiać nieprawidłowy zapis czynności elektrycznej mózgu.
- Jeśli pacjent ma wykonywane badanie krwi, może ono wykazać mniejszą liczbę czerwonych krwinek lub białych krwinek lub płytek krwi niż normalnie.
- Zwiększenie częstości akcji serca (częstoskurcz) lub niemierny rytm serca

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Tecovirimat SIGA

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na butelce po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się, że kapsułka jest pęknięta lub uszkodzona w inny sposób.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Tecovirimat SIGA

- Substancją czynną leku jest tekowiryumat jednowodny w ilości odpowiadającej 200 mg tekowirymatu.
- Pozostałe składniki to:
Rdzeń kapsułki: krzemionka koloidalna bezwodna, kroskarmeloza sodowa (E468), hypromeloza (E464), laktoza jednowodna, magnezu stearynian, celuloza mikrokrystaliczna (E460) i sodu laurylosiarczan (E487).
Otoczka kapsułki: żelatyna, błękit brylantowy FCF (E133), erytrozyna (E127), żółcień pomarańczowa (E110) i tytanu dwutlenek (E171).
Tusz do nadruku: szelak (E904), tytanu dwutlenek (E171), alkohol izopropylowy, amonu wodorotlenek (E527), alkohol butylowy, glikol propylenowy i symetykon.

Jak wygląda lek Tecovirimat SIGA i co zawiera opakowanie

- Lek Tecovirimat SIGA to pomarańczowo-czarne kapsułki z nadrukowanymi białym tuszem napisami „SIGA®” i „ST-246”. Kapsułki mają długość 21,7 milimetrów i średnicę 7,64 milimetrów.
- Lek Tecovirimat SIGA dostępny jest w opakowaniach zawierających 84 (2 butelki po 42) kapsułki.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Ten lek został dopuszczony do obrotu w wyjątkowych okolicznościach. Oznacza to, że z powodów etycznych nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego leku. Europejska Agencja Leków dokona co roku przeglądu wszystkich nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>

ANNEKS IV
WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLENIA
(POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących substancji czynnej tekowiryumat, wnioski naukowe przyjęte przez PRAC są następujące:

W świetle dostępnych danych dotyczących ryzyka niepowodzenia leczenia pochodzących z piśmiennictwa i zgłoszeń spontanicznych sprawozdawca PRAC stwierdził, zgodnie z uwagą jednego z państw członkowskich, że druki informacyjne sporządzone dla produktu leczniczego Tecovirimat SIGA powinny zostać odpowiednio zmienione. Zmiany te są również bardzo ważne w związku z obecnymi ogniskami ospy małpiej (stan zagrożenia zdrowia publicznego o zasięgu międzynarodowym wg WHO).

Komitet CHMP, po zapoznaniu się z zaleceniem PRAC, zgadza się z ogólnymi wnioskami PRAC i uzasadnieniem zalecenia.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących substancji czynnej tekowiryumat CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego Tecovirimat SIGA pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.