

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tecovirimat SIGA 200 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém tecovirimat mono-hidratado equivalente a 200 mg de tecovirimat.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada cápsula contém 31,5 mg de lactose (sob a forma mono-hidratada) e 0,41 mg de amarelo sunset FCF (E110).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula

Cápsulas de gelatina opacas com corpo laranja e cabeça preta, contendo pó branco a esbranquiçado. O corpo tem a impressão “SIGA” e o logótipo SIGA (um triângulo curvado com letras no interior) seguido de “®” em tinta branca. A cabeça tem a impressão “ST-246®” em tinta branca. As cápsulas têm 21,7 milímetros de comprimento e 7,64 milímetros de diâmetro.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tecovirimat SIGA é indicado para o tratamento das seguintes infeções virais em adultos e crianças com um peso corporal de pelo menos 13 kg:

- Varíola
- Infeção humana por vírus mpox
- Varíola bovina

Tecovirimat SIGA também é indicado para tratar complicações causadas pela replicação do vírus *vaccinia*, após a vacinação contra a varíola em adultos e crianças com um peso corporal de pelo menos 13 kg (ver secções 4.4 e 5.1).

Tecovirimat SIGA deve ser utilizado de acordo com as recomendações oficiais.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

O tratamento com tecovirimat deve ser iniciado assim que for possível após o diagnóstico (ver secção 4.1).

Adultos e crianças com pelo menos 13 kg

As doses recomendadas estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1: Dose recomendada pelo peso corporal

| Peso corporal | Posologia | Número de cápsulas |
|---------------------------|--|-------------------------------------|
| De 13 kg a menos de 25 kg | 200 mg a cada 12 horas durante 14 dias | Uma cápsula de Tecovirimat 200 mg |
| De 25 kg a menos de 40 kg | 400 mg a cada 12 horas durante 14 dias | Duas cápsulas de Tecovirimat 200 mg |
| 40 kg a menos de 120 kg | 600 mg a cada 12 horas durante 14 dias | Três cápsulas de Tecovirimat 200 mg |
| 120 kg ou mais | 600 mg a cada 8 horas durante 14 dias | Três cápsulas de Tecovirimat 200 mg |

Readministração em caso de vômitos

Se ocorrerem vômitos no prazo de 30 minutos após a toma de cápsulas de tecovirimat, pode ser administrada outra dose de imediato. Se ocorrerem vômitos mais de 30 minutos após a toma de cápsulas de tecovirimat, não deve ser administrada qualquer dose adicional e a posologia deve ser retomada normalmente após 12 horas.

Populações especiais

Idosos

Não é necessário qualquer ajuste posológico (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário qualquer ajuste posológico (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário qualquer ajuste posológico (ver secção 5.2).

População pediátrica

Tecovirimat não deve ser administrado a crianças com menos de 13 kg de peso corporal. Não foram estabelecidas recomendações de dose.

Modo de administração

Via oral.

As cápsulas de tecovirimat devem ser tomadas no prazo de 30 minutos após uma refeição com um teor de gordura moderado ou elevado (ver secção 5.2).

Para os doentes que não conseguem engolir as cápsulas de Tecovirimat, estas podem ser abertas e o conteúdo pode ser misturado com cerca de 30 ml de líquido (como por exemplo, leite) ou de alimentos moles (como por exemplo, iogurte) e ingerido no prazo de 30 minutos após a conclusão da refeição (ver secções 5.2 e 6.3).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Coadministração de outros medicamentos

A coadministração de repaglinida e tecovirimat pode causar hipoglicémia ligeira a moderada (ver secção 4.5). A glicemia e os sintomas hipoglicémicos devem ser monitorados, quando se administra tecovirimat com repaglinida.

A coadministração de midazolam e tecovirimat pode reduzir a eficácia do midazolam (ver secção 4.5). A eficácia do midazolam deve ser monitorada, quando se administra tecovirimat com midazolam.

Compromisso renal

Tecovirimat deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso renal grave, pois existem dados clínicos limitados nesta população e podem ser observados níveis mais elevados de fármaco não ligado e metabolitos (ver secções 4.2 e 5.2).

Compromisso hepático

Tecovirimat deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso hepático grave, pois existem dados clínicos limitados nesta população e podem ser observados níveis mais elevados de fármaco livre e metabolitos (ver secções 4.2 e 5.2).

População imunocomprometida

A segurança e eficácia do tecovirimat não foram avaliadas em indivíduos imunocomprometidos. Estudos não clínicos utilizando modelos animais indicam que o tecovirimat pode ter eficácia reduzida em indivíduos imunocomprometidos. (Ver secção 5.1).

Excipientes

Este medicamento contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glicose-galactose não devem tomar este medicamento.

Este medicamento contém amarelo sunset FCF (E110). Pode causar reações alérgicas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeito de outros medicamentos sobre o tecovirimat

O tecovirimat é um substrato de UGT1A1, 1A3 e 1A4. Não é expectável que a coadministração do tecovirimat com inibidores ou indutores potentes destes UGT tenha um efeito clinicamente importante nas exposições do tecovirimat.

Tecovirimat foi estudado em pessoas face a captadores de fosfato e os resultados indicam um ligeiro aumento na exposição do tecovirimat. Ver os resultados na Tabela 2.

Tabela 2: Interações com o tecovirimat e recomendações posológicas

| Medicamento por área terapêutica ^a | Efeito sobre os níveis do tecovirimat. Alteração percentual média em AUC, C _{máx} | Recomendação relativa à coadministração com Tecovirimat |
|---|--|---|
| Captadores de fosfato^a: | | |
| Acetato de cálcio | Tecovirimat: AUC: ↑ 16% C _{máx} : ↑ 9% | Não se pode excluir um risco de aumento nas concentrações plasmáticas de tecovirimat quando coadministrado com captadores de fosfato. Monitorizar sinais e sintomas de efeitos adversos quando o Tecovirimat SIGA é coadministrado com captadores de fosfato. |
| Carbonato de lantânio | Tecovirimat: AUC: ↑ 23% C _{máx} : ↑ 21% | |

| | | |
|--------------------------|--|--|
| Carbonato de sevelâmero | Tecovirimat: AUC: ↑ 27% C _{máx} : ↑ 16% | |
| Oxihidróxido sucroférico | Tecovirimat: AUC: ↑ 21% C _{máx} : ↑ 15% | |

^a Estas interações foram estudadas em adultos saudáveis.

Efeito do tecovirimat sobre outros medicamentos

O tecovirimat e o seu metabolito M4 são indutores do citocromo P450 (CYP)3A e CYP2B6. A coadministração com tecovirimat pode levar a exposições plasmáticas reduzidas de substratos sensíveis do CYP3A4 ou CYP2B6, causando potencialmente efeitos reduzidos. É recomendada a monitorização durante a coadministração de tecovirimat com substratos de CYP3A4 e CYP2B6 que tenham janelas terapêuticas estreitas. Ver a Tabela 3 para alguns exemplos.

O tecovirimat é um inibidor fraco do CYP2C8 e CYP2C19. A coadministração com tecovirimat pode levar a exposições plasmáticas aumentadas de substratos sensíveis do CYP2C8 ou CYP2C19, causando potencialmente um aumento de efeitos adversos. É recomendada a monitorização durante a coadministração de tecovirimat com substratos do CYP2C8 e CYP2C19 que tenham janelas terapêuticas estreitas. Ver alguns exemplos na Tabela 3.

Tabela 3: Interações com outros medicamentos e recomendações posológicas

| Medicamento por área terapêutica ^a | Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Alteração percentual média em AUC, C _{máx} | Recomendação relativa à coadministração com Tecovirimat |
|---|--|--|
| Analgésicos narcóticos | | |
| Metadona | As interações não foram estudadas. Esperado: AUC: ↓ C _{máx} : ↓ | Não se pode excluir um risco de diminuição nas concentrações plasmáticas da metadona (substrato do CYP2B6). A associação de tecovirimat e metadona deve ser utilizada com precaução. |
| Antagonistas de CCR5 | | |
| Maraviroc | As interações não foram estudadas. Esperado: AUC: ↓ C _{máx} : ↓ | Não se pode excluir um risco de diminuição nas concentrações plasmáticas do maraviroc (substrato do CYP3A4). A associação de tecovirimat e maraviroc deve ser utilizada com precaução. |
| Antidepressivos: | | |
| Bupropiona ^a (150 mg) | Bupropiona diminuída AUC: ↓ 15% C _{máx} : ↓ 14% | Não é necessário qualquer ajuste posológico. A eficácia da bupropiona deve ser monitorizada. |
| Antidiabéticos: | | |
| Repaglinida ^a (2 mg) | Repaglinida: AUC: ↑ 27% C _{máx} : ↑ 27% | O tecovirimat é um inibidor fraco do CYP2C8 e causou um aumento nas concentrações plasmáticas da repaglinida. A coadministração de repaglinida e tecovirimat pode causar hipoglicemia ligeira a moderada. A glicemia e os sintomas hipoglicémicos devem ser |

| | | |
|---|---|--|
| | | monitorados nos doentes, quando tecovirimat é coadministrado com repaglinida. |
| Antifúngicos | | |
| Voriconazol | As interações não foram estudadas. Esperado: AUC: ↑ C _{máx} : ↑ | Não se pode excluir um risco de aumento nas concentrações plasmáticas do voriconazol (substrato do CYP2C19). A associação de tecovirimat e voriconazol deve ser utilizada com precaução. |
| Anti-inflamatórios não esteroides | | |
| Flurbiprofeno ^a (50 mg) | Flurbiprofeno: AUC: ↔ C _{máx} : ↔ | Não é necessário qualquer ajuste posológico. |
| Antivíricos - inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa | | |
| Rilpivirina | As interações não foram estudadas. Esperado: AUC: ↓ C _{máx} : ↓ | Não se pode excluir um risco de diminuição nas concentrações plasmáticas da rilpivirina (substrato do CYP3A4). A associação de tecovirimat e rilpivirina deve ser utilizada com precaução. |
| Depressores do SNC: | | |
| Midazolam ^a (2 mg) | Midazolam AUC: ↓ 32% C _{máx} : ↓ 39% | Tecovirimat é um indutor fraco do CYP3A4 e causou uma diminuição nas concentrações plasmáticas do midazolam. A eficácia do midazolam deve ser monitorada e a dose ajustada conforme for necessário. |
| Imunossuppressores | | |
| Tacrolímus | As interações não foram estudadas. Esperado: AUC: ↓ C _{máx} : ↓ | Não se pode excluir um risco de diminuição nas concentrações plasmáticas do tacrolímus (substrato do CYP3A4). A associação de tecovirimat e tacrolímus deve ser utilizada com precaução. |
| Inibidores da bomba de prótons: | | |
| Omeprazol ^a (20 mg) | Omeprazol AUC: ↑ 73% C _{máx} : ↑ 83% | Tecovirimat é um inibidor fraco do CYP2C19 e causou um aumento nas concentrações plasmáticas de omeprazol. A associação de tecovirimat e inibidores da bomba de protões deve ser utilizada com precaução. |
| Lansoprazol Rabeprazol | As interações não foram estudadas. Esperado: AUC: ↑ C _{máx} : ↑ | |
| INIBIDORES DA FOSFODIESTERASE TIPO 5 (PDE-5) | | |
| Sildenafil Tadalafil Vardenafil | As interações não foram estudadas. Esperado: AUC: ↓ C _{máx} : ↓ | Não se pode excluir um risco de diminuição nas concentrações plasmáticas dos inibidores da PDE-5 (substrato do CYP3A4). A associação de tecovirimat e inibidores da PDE-5 deve ser utilizada com precaução. |
| Inibidores de protease (IP) | | |

| | | |
|--|---|---|
| Darunavir | As interações não foram estudadas. Esperado: AUC: ↓ C _{máx} : ↓ | Não se pode excluir um risco de diminuição nas concentrações plasmáticas do darunavir (substrato do CYP3A4). A associação de tecovirimat e darunavir deve ser utilizada com precaução. |
| Inibidores da redutase da HMG-CoA | | |
| Atorvastatina | As interações não foram estudadas. Esperado: AUC: ↓ C _{máx} : ↓ | Não se pode excluir um risco de diminuição nas concentrações plasmáticas da atorvastatina (substrato do CYP3A4). A associação de tecovirimat e atorvastatina deve ser utilizada com precaução. |

^a Estas interações foram estudadas em adultos saudáveis para avaliar o efeito de doses repetidas de tecovirimat 600 mg, duas vezes ao dia, na farmacocinética de dose única de substratos sonda.

Vacina

Não foram realizados quaisquer estudos de interação vacina-fármaco em indivíduos humanos. Alguns estudos em animais indicaram que a coadministração do tecovirimat ao mesmo tempo que a vacina viva contra a varíola (vírus *vaccinia*) pode reduzir a resposta imune à vacina.

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de tecovirimat em mulheres grávidas é inexistente. Os estudos em animais são insuficientes no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Tecovirimat não é recomendado durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se tecovirimat/metabolitos são excretados no leite humano. Os dados toxicológicos/de segurança disponíveis em animais mostraram excreção de tecovirimat no leite (ver secção 5.3). Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com tecovirimat.

Fertilidade

Os efeitos do tecovirimat sobre a fertilidade em seres humanos não foram estudados. O tecovirimat causou uma diminuição da fertilidade devido à toxicidade testicular em ratos machos (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de tecovirimat sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são desprezáveis. Os doentes devem ser informados sobre a possível ocorrência de tonturas e devem ser alertados para não conduzir veículos ou utilizar máquinas até saberem como o tecovirimat os afetará.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas medicamentosas notificadas mais frequentemente foram cefaleia (12,3%) e náuseas (4,5%).

Resumo de reações adversas em tabela

As reações adversas são classificadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos e frequência. As categorias de frequência são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $<1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $<1/100$), raros ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$), muito raros ($<1/10.000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 4: Frequência de reações adversas por classes de sistemas de órgãos a partir de ensaios clínicos

| Classes de sistemas de órgãos | Muito frequentes | Frequentes | Pouco frequentes |
|--|-------------------------|--|--|
| Doenças do sangue e do sistema linfático | | | Hematócrito diminuído Concentração de hemoglobina diminuída Leucopenia Trombocitopenia |
| Doenças do metabolismo e da nutrição | | | Apetite diminuído |
| Afeções hepatobiliares | | | Provas funcionais do fígado elevadas |
| Perturbações do foro psiquiátrico | | | Ansiedade Depressão Disforia Irritabilidade Ataque de pânico |
| Doenças do sistema nervoso | Cefaleia | Tonturas | Atenção alterada Disgeusia Electroencefalografia anormal Insónia Enxaqueca Sonolência Parestesia |
| Cardiopatias | | | Frequência cardíaca aumentada Palpitações |
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino | | | Dor orofaríngea |
| Doenças gastrointestinais | | Dor no abdómen superior Mal-estar abdominal Diarreia Náuseas Vómitos | Distensão abdominal Úlcera aftosa Lábios gretados Obstipação Boca seca Dispepsia Eructação Flatulência Afeção de refluxo gastroesofágico Defecação infrequente Parestesia oral |

| | | | |
|--|--|--|---|
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos | | | Púrpura palpável Prurido generalizado Erupção cutânea Erupção pruriginosa |
| Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos | | | Artralgia Osteoartrite |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | | | Arrepios Fadiga Sensação de nervosismo Mal-estar geral Dor Pirexia Sede |

População pediátrica

O tecovirimat não foi estudado na população pediátrica.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Em caso de sobredosagem, os doentes devem ser monitorizados para detetar quaisquer sinais ou sintomas de reações adversas. A hemodiálise não removerá significativamente o tecovirimat em doentes com sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antivíricos para uso sistémico, outros antivíricos, código ATC: J05AX24.

Mecanismo de ação

O tecovirimat inibe a atividade da proteína VP37 do *orthopoxvirus*, que é codificada por um gene altamente conservado em todos os membros do género *orthopoxvirus*. O tecovirimat bloqueia a interação da VP37 com Rab9 GTPase e TIP47 celulares, o que impede a formação de viriões competentes encapsulados na saída, necessários para a disseminação célula a célula e de longo alcance do vírus.

Atividade na cultura de células

Em ensaios de culturas celulares, as concentrações efetivas de tecovirimat, resultando numa redução de 50% no efeito citopático induzido por vírus (EC₅₀), foram de 0,016-0,067 µm, 0,014-0,039 µm, 0,015 µm e 0,009 µm, para os vírus da varíola, infeção humana por vírus mpox, varíola bovina e *vaccinia*, respetivamente.

Resistência

Não existem quaisquer casos conhecidos de *orthopoxvirus* resistentes ao tecovirimat de ocorrência natural, embora a resistência ao tecovirimat possa desenvolver-se sob a pressão seletiva do fármaco. O tecovirimat tem uma barreira de resistência relativamente baixa, e certas substituições de aminoácidos na proteína alvo VP37 podem conferir grandes reduções na atividade antiviral do tecovirimat. A possibilidade de resistência ao tecovirimat deve ser considerada em doentes que não respondam à terapêutica ou que desenvolvam recrudescência da doença após um período de resposta inicial.

Eficácia não clínica

Foram realizados estudos de eficácia em macacos cinomolgos infetados com vírus mpox e coelhos brancos da Nova Zelândia infetados com vírus da varíola dos coelhos. O objetivo de eficácia primário para estes estudos foi a sobrevivência. Em estudos de primatas não-humanos, os macacos cinomolgos foram expostos a uma dose letal por via intravenosa com 5×10^7 unidades formadoras de placas do vírus mpox. O tecovirimat foi administrado oralmente uma vez por dia, num nível de dose de 10 mg/kg durante 14 dias, a partir do dia 4, 5 ou 6 após exposição. Em estudos realizados com coelhos, os coelhos brancos da Nova Zelândia foram expostos a uma dose letal por via intradérmica com 1 000 unidades formadoras de placas do vírus da varíola dos coelhos. O tecovirimat foi administrado oralmente uma vez por dia, durante 14 dias, num nível de dose de 40 mg/kg, a partir do dia 4 pós-desafio. A periodicidade da administração de tecovirimat nestes estudos visava avaliar a eficácia quando o tratamento era iniciado depois de os animais terem desenvolvido sinais clínicos de doença, especificamente lesões dérmicas de varíola em macacos cinomolgos e febre em coelhos. Sinais clínicos de doença foram evidentes em alguns animais no dia 2-3 pós-desafio, mas foram evidentes em todos os animais no dia 4 pós-desafio. A sobrevivência foi monitorada em 3-6 vezes o tempo médio até à morte em animais não tratados em cada modelo.

O tratamento com tecovirimat durante 14 dias resultou numa melhoria estatisticamente significativa na sobrevivência, em relação ao placebo, exceto quando administrado a macacos cinomolgos a partir do dia 6 pós-desafio (Tabela 5).

Tabela 5: Taxas de sobrevivência em estudos de tratamento com tecovirimat em macacos cinomolgos e coelhos brancos da Nova Zelândia que apresentem sinais clínicos de doença por *Orthopoxvirus*

| | Início do tratamento ^a | Percentagem de sobrevivência (número de sobreviventes/n) | | valor-p ^b | Diferença da taxa de sobrevivência ^c (IC a 95%) ^d |
|----------------------------------|-----------------------------------|--|-------------|----------------------|---|
| | | Placebo | Tecovirimat | | |
| Macacos cinomolgos | | | | | |
| Estudo 1 | Dia 4 | 0% (0/7) | 80% (4/5) | 0,0038 | 80% (20,8%, 99,5%) |
| Estudo 2 | Dia 4 | 0% (0/6) | 100% (6/6) | 0,0002 | 100% (47,1%, 100%) |
| Estudo 3 | Dia 4 | 0% (0/3) | 83% (5/6) | 0,0151 | 83% (7,5%, 99,6%) |
| | Dia 5 | | 83% (5/6) | 0,0151 | 83% (7,5%, 99,6%) |
| | Dia 6 | | 50% (3/6) | 0,1231 | 50% (-28,3%, 90,2%) |
| Coelhos brancos da Nova Zelândia | | | | | |
| Estudo 4 | Dia 4 | 0% (0/10) | 90% (9/10) | < 0,0001 | 90% (50,3%, 99,8%) |
| Estudo 5 | Dia 4 | NA ^e | 88% (7/8) | NA | NA |

^a Dia em que foi iniciado o tratamento com tecovirimat pós-desafio.

^b O valor-p é de um teste Boschloo unilateral (com modificação de Berger-Boos de gama = 0,000001) comparativamente com o placebo.

^c Percentagem de sobrevivência em animais tratados com tecovirimat menos a percentagem de sobrevivência em animais tratados com placebo.

^d Intervalo de confiança exato de 95%, com base na estatística de pontuação da diferença nas taxas de sobrevivência.

^e Um grupo de controlo com placebo não foi incluído neste estudo.

CHAVE: NA = Não aplicável

Relação farmacocinética/farmacodinâmica

Foram desenvolvidos modelos farmacocinéticos/farmacodinâmicos de primatas não humanos e de coelhos para estabelecer a relação exposição-resposta entre o tratamento com tecovirimat e a sobrevivência. A dose e o regime para seres humanos foram subsequentemente selecionados para fornecer exposições que excedem as associadas à dose totalmente efetiva em animais. A análise dos modelos farmacocinéticos/farmacodinâmicos indica que a C_{min} e a AUC são os parâmetros farmacocinéticos mais preditivos para a eficácia do fármaco.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com tecovirimat em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento da doença por *orthopoxvirus* (varíola, infecção humana por vírus mpox, varíola bovina e *vaccinia*) (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excepcionais». Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento por razões éticas. A Agência Europeia de Medicamentos procederá anualmente à análise de qualquer nova informação que possa estar disponível sobre o medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O tecovirimat atinge concentrações plasmáticas máximas 4 a 6 horas após administração oral com alimentos.

A administração de tecovirimat com uma refeição de gordura e calorias moderadas (~ 600 calorias e ~ 25 gramas de gordura), em comparação com o tecovirimat tomado em jejum (sem alimentação), aumentou a exposição ao fármaco (AUC) em 39%.

Distribuição

O tecovirimat liga-se em 77,3-82,2% às proteínas plasmáticas humanas. Após uma dose única de 600 mg de tecovirimat- ^{14}C em indivíduos saudáveis, as concentrações de radioatividade total foram mais baixas no sangue total, em comparação com o plasma em todos os pontos temporais, com relações de sangue total com o plasma variando de 0,62-0,90 em todos os pontos temporais. O tecovirimat tem um elevado volume de distribuição (1356 l).

Biotransformação

Com base em estudos humanos, o tecovirimat é metabolizado para formar metabolitos M4 (N-(3,5-dioxo-4-azatetraciclo[5,3,2,0{2,6},0{8,10}]dodec-11-en-4-il}amina), M5 (3,5-dioxo-4-aminotetraciclo[5,3,2,0{2,6},0{8,10}]dodec-11-eno) e TFMBA (ácido 4 (trifluorometil) benzoico). Nenhum dos metabolitos é farmacologicamente ativo.

O tecovirimat é um substrato de UGT1A1 e UGT1A4. Na urina, o conjugado glucoronídeo primário de tecovirimat e o conjugado glucoronídeo de M4 foram os componentes mais abundantes, representando médias de 24,4% e 30,3% da dose, respetivamente. No entanto, nenhum dos conjugados glucoronídeos foi encontrado como um metabolito principal no plasma.

Eliminação

Após uma dose única de tecovirimat- ^{14}C em indivíduos saudáveis, aproximadamente 95% da radioatividade- ^{14}C foi recuperada na urina e fezes durante o período pós-dose de 192 horas, com aproximadamente 73% da radioatividade- ^{14}C administrada a serem recuperados na urina e 23% a

serem recuperados nas fezes, indicando que a via renal é a principal via de excreção. A excreção renal do composto original foi mínima, representando menos de 0,02%. A maioria do fármaco excretado pelo sistema renal está numa forma glucuronidada. Nas fezes, a excreção foi principalmente de tecovirimat inalterado. A semivida terminal do tecovirimat foi de 19,3 horas.

Linearidade/não linearidade

O tecovirimat apresenta uma farmacocinética linear num intervalo de doses de 100-600 mg.

Populações especiais

Não foram observadas quaisquer diferenças clinicamente significativas na farmacocinética do tecovirimat em indivíduos saudáveis, com base na idade, sexo ou raça.

Compromisso renal

Não foram observadas quaisquer diferenças clinicamente significativas na farmacocinética do tecovirimat, em indivíduos com compromisso renal (com base na TFG estimada),

Compromisso hepático

Não foram observadas quaisquer diferenças clinicamente significativas na farmacocinética do tecovirimat, em indivíduos com compromisso hepático ligeiro, moderado ou grave (com base nas pontuações A, B ou C de Child Pugh). No entanto, é possível que os doentes com compromisso hepático grave possam ter níveis mais elevados de fármaco não ligado e metabolitos (ver secções 4.2 e 5.2).

Doentes pediátricos

A farmacocinética do tecovirimat não foi avaliada em doentes pediátricos. É esperado que o regime de posologia pediátrica recomendado para indivíduos com, pelo menos, 13 kg de peso corporal produza exposições ao tecovirimat comparáveis às dos adultos com idades compreendidas entre os 18 e os 50 anos, com base num modelo farmacocinético populacional e numa abordagem de simulação.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Apenas se observaram efeitos não clínicos a partir de níveis de exposição considerados excessivos em relação ao nível máximo de exposição humana, pelo que se revelam pouco pertinentes para a utilização clínica.

A segurança não clínica foi avaliada em estudos de 28 dias e de 3 meses em murganhos e macacos, respetivamente. As exposições de $C_{\text{máx}}$ ao nível de efeitos adversos não observados nos estudos de toxicologia, em comparação com a $C_{\text{máx}}$ humana na dose humana recomendada, têm margens de segurança de 23 com base no murganho e de 2,5 com base no macaco. O cão é uma espécie mais sensível ao tecovirimat e foi testado após uma dose única ou doses repetidas. Seis horas após uma dose única de 300 mg/kg, um cão apresentou convulsões (tónicas e clónicas) com eletroencefalografia (EEG) consistente com atividade convulsiva. Esta dose produz uma $C_{\text{máx}}$ no cão que foi aproximadamente 4 vezes mais elevada do que a $C_{\text{máx}}$ humana mais alta com a dose humana recomendada. No cão foi determinado que o nível de efeitos adversos não observados foi de 30 mg/kg com uma margem de segurança da $C_{\text{máx}}$ com a dose humana recomendada de 1.

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade tecovirimat.

O tecovirimat não foi genotóxico em ensaios *in vitro* ou *in vivo*.

Num estudo de fertilidade e desenvolvimento embrionário precoce em murganhos, não foram observados quaisquer efeitos do tecovirimat sobre a fertilidade feminina, com exposições ao tecovirimat (AUC) aproximadamente 24 vezes mais elevadas do que a exposição humana com a dose humana recomendada. Num estudo de fertilidade e desenvolvimento embrionário precoce em murganhos, não foram observados quaisquer efeitos biologicamente significativos do tecovirimat

sobre a fertilidade masculina ou feminina, com exposições ao tecovirimat (AUC) aproximadamente 24 vezes mais elevadas do que a exposição humana com a dose humana recomendada.

Foram realizados estudos de toxicidade reprodutiva em murganhos e coelhos. Com base em estudos-piloto, a dose mais alta selecionada para o estudo definitivo em coelhos foi de 100 mg/kg e em murganhos foi de 1 000 mg/kg. Não foram observadas quaisquer toxicidades embriofetais em coelhos com doses até 100 mg/kg/dia (0,4 vezes a exposição humana com a dose humana recomendada) e não foram observadas quaisquer toxicidades embriofetais com doses até 1 000 mg/kg/dia em murganhos (aproximadamente 23 vezes mais elevadas do que a exposição humana com a dose humana recomendada).

Não foram observadas toxicidades embriofetais com doses de até 100 mg/kg/dia em coelhos (0,4 vezes a exposição humana com a dose humana recomendada). A toxicidade materna foi detetada em coelhos com 100 mg/kg/dia, o que incluiu diminuições no peso corporal e mortalidade.

Os dados toxicológicos/de segurança disponíveis em animais mostraram excreção de tecovirimat no leite. Num estudo de lactação com doses até 1 000 mg/kg/dia foram observadas relações médias de tecovirimat no leite/plasma até aproximadamente 0,8, 6h e 24h pós-dose, quando administradas oralmente a murganhos no dia 10 ou 11 da lactação.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula

Sílica coloidal anidra
Croscarmellose sódica (E468)
Hipromelose (E464)
Lactose mono-hidratada
Estearato de magnésio
Celulose microcristalina (E460)
Laurilsulfato de sódio (E487)

Revestimento da cápsula

Gelatina
Azul brilhante FCF (E133)
Eritrosina (E127)
Amarelo sunset FCF (E110)
Dióxido de titânio (E171)

Tinta de impressão

Goma-laca (E904)
Dióxido de titânio (E171)
Álcool isopropílico
Hidróxido de amónio (E527)
Álcool butílico
Propilenoglicol
Simeticona

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

5 anos

As cápsulas que foram abertas e misturadas com alimentos ou líquidos devem ser consumidas no prazo de 30 minutos (ver secção 6.6).

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após mistura, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos de polietileno de alta densidade (HDPE) com uma cápsula de fecho de polipropileno resistente à abertura por crianças.

Embalagens de 84 (2 frascos de 42) cápsulas.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/21/1600/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 6 de janeiro de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCECIONAIS**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCECIONAIS

Sendo esta uma aprovação em circunstâncias excecionais e de acordo com o n.º 8 do artigo 14.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá concretizar dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

| Descrição | Data limite |
|--|--|
| <p>SOB 1: De modo a caracterizar ainda mais a eficácia e segurança de tecovirimat no tratamento da varíola, o titular da AIM deve submeter os resultados do seguinte estudo clínico de Fase 4, controlado, aberto, após a ocorrência de um surto de varíola (de acordo com o protocolo).</p> <p>Um estudo clínico de Fase 4, controlado, aleatorizado, aberto, multicêntrico para avaliar a eficácia e segurança do brincidofovir, tecovirimat, e do brincidofovir associado ao tecovirimat para o tratamento da varíola em participantes adultos e pediátricos.</p> | <p>Anualmente (com reavaliação anual) e não mais de 12 meses após a última administração de tecovirimat para o tratamento da varíola</p> |
| <p>SOB 2: De modo a assegurar uma monitorização adequada da segurança e eficácia do tecovirimat no tratamento da varíola, infecção humana por vírus mpox, varíola bovina e complicações causadas pela replicação do vírus <i>vaccinia</i> após a vacinação contra a varíola em adultos e crianças com um peso corporal de, pelo menos, 13 kg, o titular da AIM deve providenciar atualizações anuais relativas a quaisquer novas informações referentes à segurança e eficácia do tecovirimat.</p> | <p>Anualmente (com reavaliação anual)</p> |

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Tecovirimat SIGA 200 mg cápsulas
tecovirimat

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 200 mg de tecovirimat (sob a forma mono-hidratada)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose e amarelo sunset FCF (E110). Consultar o folheto informativo para mais informações

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

84 (2 frascos de 42) cápsulas.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 25°C
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/21/1600/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Tecovirimat

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Tecovirimat SIGA 200 mg cápsulas
tecovirimat

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 200 mg de tecovirimat (sob a forma mono-hidratada)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose e amarelo sunset FCF (E110). Consultar o folheto informativo para mais informações

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

42 cápsulas.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 25°C
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/21/1600/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Tecovirimat SIGA 200 mg cápsulas tecovirimat

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Tecovirimat SIGA e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Tecovirimat SIGA
3. Como tomar Tecovirimat SIGA
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Tecovirimat SIGA
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Tecovirimat SIGA e para que é utilizado

Tecovirimat SIGA contém a substância ativa tecovirimat.

Tecovirimat SIGA é utilizado para tratar infeções virais, como varíola, infeção humana por vírus mpox e varíola bovina em adultos e crianças que pesem pelo menos 13 kg.

Tecovirimat SIGA também é utilizado para tratar complicações resultantes de vacinas contra a varíola.

Tecovirimat SIGA atua ao impedir que o vírus se espalhe. Isto ajudará o seu próprio corpo a desenvolver proteção contra o vírus até se sentir melhor.

2. O que precisa de saber antes de tomar Tecovirimat SIGA

Não tome Tecovirimat SIGA

- se tem alergia a Tecovirimat SIGA ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Tecovirimat SIGA

- se o seu sistema imunitário não funcionar bem (imunodeficiência) ou se estiver a tomar medicamentos que enfraqueçam o sistema imunitário (tais como corticosteroides de dose elevada, imunossuppressores ou medicamentos para o cancro).
- se o seu fígado ou rins tiverem uma função reduzida.

Crianças com menos de 13 kg

Este medicamento não deve ser administrado a crianças que pesem menos de 13 kg.

Outros medicamentos e Tecovirimat SIGA

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Tem de informar o seu médico se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:

- repaglinida (um medicamento usado para tratar os níveis de glicemia em caso de diabetes)
- omeprazol, lansoprazol or rabeprazol (usados para tratar as úlceras ou a azia)
- midazolam (um medicamento usado para pôr as pessoas a dormir antes de uma intervenção cirúrgica)
- bupropiona (um medicamento usado para tratar a depressão)
- atorvastatina (um medicamento usado para tratar o colesterol elevado)
- flurbiprofeno (um medicamento usado para tratar a dor)
- acetato de cálcio, carbonato de lantânio, carbonato de sevelâmero ou oxihidróxido sucroférico (utilizado para reduzir níveis elevados de fosfato no sangue)
- metadona (um medicamento usado para tratar a dor ou os sintomas de retirada de narcóticos)
- darunavir, maraviroc or rilpivirina (usados para tratar a infeção por VIH)
- sildenafil, tadalafil or vardenafil (usados para tratar a disfunção erétil)
- voriconazol (um medicamento usado para tratar infeções fúngicas)
- tacrolímus (um medicamento usado para suprimir o sistema imunitário)

Tomar Tecovirimat SIGA com qualquer um destes medicamentos pode impedir que os seus medicamentos atuem adequadamente ou até agravar quaisquer efeitos indesejáveis. O seu médico pode precisar de lhe dar um medicamento diferente ou ajustar a dose do medicamento que está a tomar. A lista acima apresentada não contém todos os medicamentos que o seu médico pode precisar de alterar.

Gravidez e amamentação

Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento. Tecovirimat SIGA não é recomendado durante a gravidez.

Desconhece-se se Tecovirimat SIGA é excretado no leite humano. A amamentação não é recomendada durante o tratamento com este medicamento. Informe o seu médico se está a amamentar ou a planear amamentar antes de tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não conduza nem opere máquinas, caso se sinta tonto.

Tecovirimat SIGA contém lactose e amarelo sunset FCF (E110)

- Tecovirimat SIGA contém lactose. Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.
- Este medicamento também contém amarelo sunset FCF (E110), um agente corante. Isto pode causar reações alérgicas.

3. Como tomar Tecovirimat SIGA

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Adultos e crianças que pesem pelo menos 13 kg

As doses recomendadas são descritas no quadro abaixo.

| Peso corporal | Dose |
|----------------------------|---|
| De 13 kg a menos de 25 kg | Uma cápsula de Tecovirimat SIGA 200 mg, a cada 12 horas, durante 14 dias (200 mg, duas vezes por dia) |
| De 25 kg a menos de 40 kg | Duas cápsulas de Tecovirimat SIGA 200 mg, a cada 12 horas, durante 14 dias (400 mg, duas vezes por dia) |
| De 40 kg a menos de 120 kg | Três cápsulas de Tecovirimat SIGA 200 mg, a cada 12 horas, durante 14 dias (600 mg, duas vezes por dia) |
| 120 kg ou mais | Três cápsulas de Tecovirimat SIGA 200 mg, a cada 8 horas, durante 14 dias (600 mg, três vezes por dia) |

Modo de administração

Tome Tecovirimat SIGA no prazo de 30 minutos depois de comer uma refeição completa com um mínimo de 600 calorias. A refeição deve conter, no mínimo, 25 gramas de gordura. Tal pode ser conseguido com muitos alimentos comuns (por ex., duas mãos cheias de frutos secos, 2 colheres de sopa de óleo ou 1,5 colheres de sopa de manteiga). Isto é muito importante para garantir que o seu corpo absorve uma quantidade suficiente do medicamento. Engula as cápsulas inteiras com um volume de água de 150 ml a 200 ml.

Adultos e crianças que têm dificuldade em engolir cápsulas

Para os doentes que não conseguem engolir as cápsulas, o médico pode recomendar a abertura da cápsula e a mistura do conteúdo com 30 ml de líquido (como por exemplo, leite, leite com chocolate) ou de alimentos moles (como por exemplo, puré de maçã, iogurte).

Lave e seque as mãos antes e depois da preparação. Abra cuidadosamente a cápsula de modo a que o conteúdo não derrame nem escape para o ar. Segure a cápsula com a cabeça virada para cima e retire a cabeça do corpo da cápsula. Utilize um pequeno recipiente para misturar. Misture todo o conteúdo da cápsula com 30 ml de líquido (como por exemplo, leite) ou de alimentos moles (como por exemplo, iogurte). A mistura deve ser tomada no prazo de 30 minutos após misturar e no prazo de 30 minutos após uma refeição.

A posologia recomendada para adultos e crianças e instruções de preparação são apresentadas na tabela abaixo.

| Peso corporal | Dose de tecovirimat | Quantidade de líquido ou alimentos moles | Número de cápsulas | Instruções sobre a mistura de tecovirimat e alimentos |
|----------------------------|----------------------------|---|---------------------------|--|
| De 13 kg a menos de 25 kg | 200 mg | 2 colheres de sopa | 1 cápsula de Tecovirimat | Misture todo o conteúdo de 1 cápsula de Tecovirimat com 2 colheres de sopa de líquido ou alimentos moles. |
| De 25 kg a menos de 40 kg | 400 mg | 2 colheres de sopa | 2 cápsulas de Tecovirimat | Misture todo o conteúdo de 2 cápsulas de Tecovirimat com 2 colheres de sopa de líquido ou alimentos moles. |
| De 40 kg a menos de 120 kg | 600 mg | 2 colheres de sopa | 3 cápsulas de Tecovirimat | Misture todo o conteúdo de 3 cápsulas de Tecovirimat com 2 colheres de sopa de líquido ou alimentos moles. |

| | | | | |
|----------------|--------|--------------------|---------------------------|--|
| 120 kg ou mais | 600 mg | 2 colheres de sopa | 3 cápsulas de Tecovirimat | Misture todo o conteúdo de 3 cápsulas de Tecovirimat com 2 colheres de sopa de líquido ou alimentos moles. |
|----------------|--------|--------------------|---------------------------|--|

Se tomar mais Tecovirimat SIGA do que deveria

Informe o seu médico se tomar demasiadas cápsulas de Tecovirimat SIGA para que o seu médico possa monitorizá-lo para detetar quaisquer sinais ou sintomas de efeitos indesejáveis.

Caso se tenha esquecido de tomar Tecovirimat SIGA

Se falhar uma dose, ignore-a e continue com a próxima dose agendada. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Tecovirimat SIGA, os seus sintomas podem voltar ou agravar-se

Não pare de tomar Tecovirimat SIGA antes de ter terminado o tratamento ou sem falar primeiro com o seu médico ou farmacêutico.

Se vomitar depois de tomar Tecovirimat SIGA

Se vomitar no prazo de 30 minutos depois de ter tomado Tecovirimat SIGA, pode tomar outra dose de imediato. Se vomitar mais de 30 minutos depois de tomar Tecovirimat SIGA, não tome outra dose e continue com a próxima dose agendada.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Se tiver quaisquer dos seguintes efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico.

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- Dor de cabeça

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Tonturas
- Náuseas ou vômitos
- Diarreia
- Dor abdominal

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- Apetite reduzido
- Enzimas do fígado aumentadas
- Depressão ou ansiedade
- Irritabilidade
- Depressão
- Ataques de pânico
- Enxaqueca
- Sensação de cansaço ou sonolência ou incapacidade de dormir

- Incapacidade de concentração ou baixo nível de atenção
- Alteração do paladar
- Formigueliro ou dormência nas mãos, pés ou boca
- Dor na boca
- Prisão de ventre
- Flatulência
- Indigestão ou indisposição gástrica
- Mal-estar ou inchaço abdominal
- Boca seca
- Lábios secos ou gretados
- Feridas na boca
- Eructação ou arrotos
- Azia
- Comichão ou erupção na pele (urticária)
- Dor e rigidez articular
- Febre
- Arrepios
- Sensação de indisposição (mal-estar geral)
- Dor
- Sensação de sede
- Se fizer um exame à atividade elétrica do seu cérebro, chamado eletroencefalograma, o exame pode apresentar leituras alteradas da atividade elétrica do cérebro.
- Se fizer análises ao sangue, estas podem revelar valores de glóbulos vermelhos ou glóbulos brancos ou plaquetas mais baixos do que é habitual.
- Frequência cardíaca aumentada (taquicardia) ou frequência cardíaca irregular

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações segurança deste medicamento.

5. Como conservar Tecovirimat SIGA

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no frasco após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

Não utilize este medicamento se verificar que a cápsula está partida ou danificada de alguma forma.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Tecovirimat SIGA

- A substância ativa é tecovirimat mono-hidratado equivalente a 200 mg de tecovirimat
- Os outros componentes são:
Núcleo da cápsula: sílica coloidal anidra, croscarmelose sódica (E468), hipromelose (E464), lactose mono-hidratada, estearato de magnésio, celulose microcristalina (E460) e laurilsulfato de sódio (E487).
Revestimento da cápsula: gelatina, azul brilhante FCF (E133), eritrosina (E127), amarelo sunset FCF (E110) e dióxido de titânio (E171).
Tinta de impressão: goma-laca (E904), dióxido de titânio (E171), álcool isopropílico, hidróxido de amónio (E527), álcool butílico, propilenoglicol e simeticona.

Qual o aspeto de Tecovirimat SIGA e conteúdo da embalagem

- Tecovirimat SIGA são cápsulas cor de laranja e pretas, com a impressão ‘SIGA®’ e ‘ST-246’ em tinta branca. As cápsulas têm 21,7 milímetros de comprimento e 7,64 milímetros de diâmetro.
- Tecovirimat SIGA está disponível numa embalagem contendo 84 (2 frascos de 42) cápsulas.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excecionais». Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento por razões éticas.

A Agência Europeia de Medicamentos irá analisar todos os anos, qualquer nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>