

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tecovirimat SIGA 200 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält Tecovirimat-Monohydrat entsprechend 200 mg Tecovirimat.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

Jede Kapsel enthält 31,5 mg Lactose (als Monohydrat) und 0,41 mg Gelborange S (E110).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel (Kapsel)

Opake Kapseln aus Gelatine mit orangefarbenem Unterteil und schwarzem Oberteil, die ein weißes bis cremefarbenes Pulver enthalten. Das Kapselunterteil ist in weißer Tinte mit dem Aufdruck „SIGA“ und dem SIGA-Logo (ein gewölbtes Dreieck mit Buchstaben im Inneren), auf das das Zeichen „®“ folgt, versehen. Das Kapseloberteil ist mit dem Aufdruck „ST-246®“ in weißer Tinte versehen. Die Kapseln sind 21,7 Millimeter lang und haben einen Durchmesser von 7,64 Millimeter.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Tecovirimat SIGA ist zur Behandlung der folgenden Virusinfektionen bei Erwachsenen und Kindern mit einem Körpergewicht von mindestens 13 kg angezeigt:

- Pocken
- Affenpocken
- Kuhpocken

Tecovirimat SIGA ist auch zur Behandlung von Komplikationen infolge der Replikation des Vaccinia-Virus nach der Pockenimpfung bei Erwachsenen und Kindern mit einem Körpergewicht von mindestens 13 kg angezeigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Die Anwendung von Tecovirimat SIGA muss in Übereinstimmung mit den offiziellen Empfehlungen erfolgen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Behandlung mit Tecovirimat sollte so bald wie möglich nach der Diagnose eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.1).

Erwachsene und Kinder mit mindestens 13 kg Körpergewicht
Die empfohlenen Dosierungen sind in Tabelle 1 angegeben.

Tabelle 1: Empfohlene Dosierung nach Körpergewicht

Körpergewicht	Dosierung	Anzahl Kapseln
13 kg bis weniger als 25 kg	200 mg alle 12 Stunden über 14 Tage	Eine Kapsel Tecovirimat 200 mg
25 kg bis weniger als 40 kg	400 mg alle 12 Stunden über 14 Tage	Zwei Kapseln Tecovirimat 200 mg
40 kg und mehr	600 mg alle 12 Stunden über 14 Tage	Drei Kapseln Tecovirimat 200 mg

Erneute Gabe nach Erbrechen

Wenn innerhalb von 30 Minuten nach der Einnahme von Tecovirimat Hartkapseln Erbrechen auftritt, kann sofort eine weitere Dosis angewendet werden. Wenn später als 30 Minuten nach der Einnahme von Tecovirimat Hartkapseln Erbrechen auftritt, sollte keine weitere Dosis angewendet werden und die Einnahme sollte nach 12 Stunden wie gewohnt fortgesetzt werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Tecovirimat sollte Kindern mit einem Körpergewicht von weniger als 13 kg nicht gegeben werden. Es wurden keine Dosierungsempfehlungen festgelegt.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Tecovirimat Hartkapseln sollten innerhalb von 30 Minuten nach einer mäßig oder stark fetthaltigen Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Bei Patienten, die Tecovirimat Hartkapseln nicht schlucken können, können die Kapseln geöffnet und der Inhalt mit etwa 30 ml Flüssigkeit (z. B. Milch) oder weicher Nahrung (z. B. Joghurt) gemischt und innerhalb von 30 Minuten nach Beendigung einer Mahlzeit geschluckt werden (siehe Abschnitte 5.2 und 6.3).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Gleichzeitige Anwendung anderer Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung von Repaglinid und Tecovirimat kann zu einer leichten bis mäßigen Hypoglykämie führen (siehe Abschnitt 4.5). Bei der Anwendung von Tecovirimat zusammen mit Repaglinid sollten Blutzucker und Hypoglykämiesymptome überwacht werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Midazolam und Tecovirimat kann die Wirksamkeit von Midazolam verringern (siehe Abschnitt 4.5). Die Wirksamkeit von Midazolam sollte bei der Anwendung von Tecovirimat zusammen mit Midazolam überwacht werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Tecovirimat sollte bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden, da für diese Patientengruppe nur begrenzte klinische Daten vorliegen und die Konzentrationen des ungebundenen Arzneimittels und der Metaboliten möglicherweise erhöht sind (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Tecovirimat sollte bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden, da für diese Patientengruppe nur begrenzte klinische Daten vorliegen und die Konzentrationen des ungebundenen Arzneimittels und der Metaboliten möglicherweise erhöht sind (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Patientengruppe mit Immunschwäche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tecovirimat wurde bei immungeschwächten Personen nicht untersucht. Präklinische Studien an Tiermodellen deuten darauf hin, dass Tecovirimat bei immungeschwächten Personen eine verminderte Wirksamkeit haben könnte. (Siehe Abschnitt 5.1).

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Dieses Arzneimittel enthält Gelborange S (E110). Kann allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung anderer Arzneimittel auf Tecovirimat

Tecovirimat ist ein Substrat von UGT1A1, 1A3 und 1A4. Eine klinisch bedeutsame Wirkung auf die Exposition gegenüber Tecovirimat ist bei einer gleichzeitigen Anwendung von Tecovirimat und starken Inhibitoren und Induktoren dieser UGTs nicht zu erwarten.

Wirkung von Tecovirimat auf andere Arzneimittel

Tecovirimat und sein M4-Metabolit sind Induktoren von Cytochrom P450 (CYP)3A und CYP2B6. Die gleichzeitige Anwendung mit Tecovirimat kann zu einer verminderten Plasmaexposition von sensitiven CYP3A4- oder CYP2B6-Substraten führen, was Wirkungsminderungen zur Folge haben kann. Während der gleichzeitigen Anwendung von Tecovirimat und CYP3A4- und CYP2B6-Substraten mit einer geringen therapeutischen Breite ist eine Überwachung ratsam. In Tabelle 2 finden Sie einige Beispiele.

Tecovirimat ist ein schwacher Inhibitor von CYP2C8 und CYP2C19. Die gleichzeitige Anwendung mit Tecovirimat kann zu einer erhöhten Plasmaexposition von sensitiven CYP2C8- oder CYP2C19-Substraten führen, was vermehrte unerwünschte Nebenwirkungen zur Folge haben kann. Während der gleichzeitigen Anwendung von Tecovirimat und CYP2C8- bzw. CYP2C19-Substraten mit einer geringen therapeutischen Breite ist eine Überwachung ratsam. In Tabelle 2 finden Sie einige Beispiele.

Tabelle 2: Wechselwirkungen und Dosierungsempfehlungen mit anderen Arzneimitteln

Arzneimittel nach Therapiegebiet^a	Wirkung auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung von AUC, C_{max}	Empfehlung bei gleichzeitiger Anwendung mit Tecovirimat
Antidepressiva:		
Bupropion ^a (150 mg)	Bupropion vermindert AUC: ↓ 15 % C _{max} : ↓ 14 %	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. Die Wirksamkeit von Bupropion sollte überwacht werden.
Antidiabetika:		
Repaglinid ^a (2 mg)	Repaglinid: AUC: ↑ 27 % C _{max} : ↑ 27 %	Tecovirimat ist ein schwacher Inhibitor von CYP2C8 und verursacht einen Anstieg der Plasmakonzentrationen von Repaglinid. Die gleichzeitige Anwendung von Repaglinid und Tecovirimat kann zu einer leichten bis mäßigen Hypoglykämie führen. Bei Patienten, die gleichzeitig Tecovirimat und Repaglinid einnehmen, sollten Blutzucker und Hypoglykämiesymptome überwacht werden.
Antimykotika		
Voriconazol	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht Voraussichtlich AUC: ↑ C _{max} : ↑	Ein Risiko für einen Anstieg der Plasmakonzentrationen von Voriconazol kann nicht ausgeschlossen werden (CYP2C19-Substrat). Bei der kombinierten Anwendung von Tecovirimat und Voriconazol ist Vorsicht geboten.
CCR5-Antagonisten		
Maraviroc	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht Voraussichtlich AUC: ↓ C _{max} : ↓	Ein Risiko für eine Verminderung der Plasmakonzentrationen von Maraviroc kann nicht ausgeschlossen werden (CYP3A4-Substrat). Bei der kombinierten Anwendung von Tecovirimat und Maraviroc ist Vorsicht geboten.
HMG-CO-A-Reduktase-Inhibitoren		
Atorvastatin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Voraussichtlich AUC: ↓ C _{max} : ↓	Ein Risiko für eine Verminderung der Plasmakonzentrationen von Atorvastatin kann nicht ausgeschlossen werden (CYP3A4-Substrat). Bei der kombinierten Anwendung von Tecovirimat und Atorvastatin ist Vorsicht geboten.
Immunsuppressiva		
Tacrolimus	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Voraussichtlich AUC: ↓ C _{max} : ↓	Ein Risiko für eine Verminderung der Plasmakonzentrationen von Tacrolimus kann nicht ausgeschlossen werden (CYP3A4-Substrat). Bei der kombinierten Anwendung von Tecovirimat und Tacrolimus ist Vorsicht geboten.

Narkotische Analgetika		
Methadon	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Voraussichtlich AUC: ↓ C _{max} : ↓	Ein Risiko für eine Verminderung der Plasmakonzentrationen von Methadon kann nicht ausgeschlossen werden (CYP2B6-Substrat). Bei der kombinierten Anwendung von Tecovirimat und Methadon ist Vorsicht geboten.
Nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel		
Flurbiprofen ^a (50 mg)	Flurbiprofen: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
PHOSPHODIESTERASE-TYP-5- (PDE-5) HEMMER		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Voraussichtlich AUC: ↓ C _{max} : ↓	Ein Risiko für eine Verminderung der Plasmakonzentrationen des PDE-5-Hemmers kann nicht ausgeschlossen werden (CYP3A4-Substrat). Bei der kombinierten Anwendung von Tecovirimat und PDE-5-Hemmern ist Vorsicht geboten.
Proteasenhemmer (PI)		
Darunavir	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Voraussichtlich AUC: ↓ C _{max} : ↓	Ein Risiko für eine Verminderung der Plasmakonzentrationen von Darunavir kann nicht ausgeschlossen werden (CYP3A4-Substrat). Bei der kombinierten Anwendung von Tecovirimat und Darunavir ist Vorsicht geboten.
Protonenpumpenhemmer:		
Omeprazol ^a (20 mg)	Omeprazol AUC: ↑ 73 % C _{max} : ↑ 83 %	Tecovirimat ist ein schwacher Inhibitor von CYP2C19 und führte zu einem Anstieg der Plasmakonzentrationen von Omeprazol.
Lansoprazol Rabeprazol	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Voraussichtlich AUC: ↑ C _{max} : ↑	Bei der kombinierten Anwendung von Tecovirimat und Protonenpumpenhemmern ist Vorsicht geboten.
Virostatikum - Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor		
Rilpivirin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Voraussichtlich AUC: ↓ C _{max} : ↓	Ein Risiko für eine Verminderung der Plasmakonzentrationen von Rilpivirin kann nicht ausgeschlossen werden (CYP3A4-Substrat). Bei der kombinierten Anwendung von Tecovirimat und Rilpivirin ist Vorsicht geboten.
Zentralnervös dämpfendes Arzneimittel:		
Midazolam ^a (2 mg)	Midazolam: AUC: ↓ 32 % C _{max} : ↓ 39 %	Tecovirimat ist ein schwacher Induktor von CYP3A4 und führte zu einer Verminderung der Plasmakonzentrationen von Midazolam. Die Wirksamkeit von Midazolam sollte überwacht und die Dosis bei Bedarf angepasst werden.

^a Diese Wechselwirkungen wurden an gesunden Erwachsenen untersucht, um die Wirkung wiederholter Gaben von Tecovirimat 600 mg zweimal täglich auf die PK der Prüfsubstrate bei einmaliger Anwendung zu bewerten.

Impfstoff

Es wurden keine Studien zu Impfstoff-Arzneimittel-Wechselwirkungen am Menschen durchgeführt. Einige Tierstudien weisen darauf hin, dass die gleichzeitige Verabreichung von Tecovirimat und Pocken-Lebendimpfstoff (Vaccinia-Virus) die Immunantwort auf den Impfstoff verringern kann.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Tecovirimat bei Schwangeren vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Tecovirimat während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt ob Tecovirimat/Metabolite in die Muttermilch übergehen.

Die zur Verfügung stehenden toxikologischen Daten/Sicherheitsdaten vom Tier zeigten, dass Tecovirimat in die Milch übergeht (siehe Abschnitt 5.3).

Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Das Stillen soll während der Behandlung mit Tecovirimat unterbrochen werden.

Fertilität

Die Auswirkungen von Tecovirimat auf die Fertilität beim Menschen sind nicht untersucht worden. Tecovirimat führte bei männlichen Mäusen zur verminderter Fertilität aufgrund einer testikulären Toxizität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Tecovirimat hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Patienten sollten über das mögliche Auftreten eines Schwindelgefühls informiert und darauf hingewiesen werden, beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen vorsichtig zu sein, bis sie wissen, wie Tecovirimat auf sie wirkt.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Kopfschmerz (12,3 %) und Übelkeit (4,5 %).

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen werden nach Systemorganklasse und Häufigkeit klassifiziert. Die Häufigkeitskategorien sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 3: Häufigkeit von Nebenwirkungen in den klinischen Studien, nach Systemorganklasse

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
-------------------	-------------	--------	--------------

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Haematokrit erniedrig Haemoglobin erniedrig Leukopenie Thrombozytopenie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Appetit vermindert
Leber- und Gallenerkrankungen			LFT erhöht
Psychiatrische Erkrankungen			Angst Depression Dysphorie Reizbarkeit Panikattacke
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz	Schwindelgefühl	Aufmerksamkeitsstörungen Dysgeusie Elektroenzephalographie anomal Schlaflosigkeit Migräne Somnolenz Paraesthesie
Herzkrankungen			Herzfrequenz erhöht Palpitationen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Schmerzen im Oropharynx
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Schmerzen im Oberbauch Abdominale Beschwerden Diarrhoe Übelkeit Erbrechen	Bauch aufgetrieben Aphthoeses Ulkus Rissige Lippen Obstipation Mundtrockenheit Dyspepsie Aufstossen Flatulenz Gastrooesophageale Refluxerkrankung Seltene Darmentleerungen Paraesthesie oral
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Palpable Purpura Pruritus generalisiert Ausschlag Ausschlag mit Juckreiz
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Arthralgie Osteoarthrose
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Schüttelfrost Fatigue Gefühl der Fahrigkeit Unwohlsein Schmerzen Fieber Durst

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Tecovirimat bei Kindern und Jugendlichen ist nicht untersucht worden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung sollten die Patienten auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht werden. Durch Hämodialyse wird Tecovirimat bei Patienten mit Überdosierung nicht nennenswert eliminiert.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung, andere antivirale Mittel, ATC-Code: J05AX24.

Wirkmechanismus

Tecovirimat hemmt die Aktivität des VP37-Proteins des Orthopoxvirus, das in allen Mitgliedern der Gattung Orthopoxvirus von einem hoch konservierten Gen kodiert wird. Tecovirimat blockiert die Interaktion von VP37 mit der zellulären Rab9-GTPase und TIP47, was die Bildung von austrittskompetenten umhüllten Virionen verhindert, die für die Verbreitung des Virus von Zelle zu Zelle und über große Entfernungen erforderlich sind.

Aktivität in Zellkulturen

Untersuchungen in Zellkulturen zeigten wirksame Konzentrationen von Tecovirimat von 0,016-0,067 μM für Pockenviren, 0,014-0,039 μM für Affenpockenviren, 0,015 μM für Kaninchenpockenviren bzw. 0,009 μM für Vaccinia-Viren. Eine wirksame Konzentration führt zu einer 50%igen Verringerung der virusinduzierten zytopathischen Wirkung (EC_{50}).

Resistenz

Es sind keine Fälle von natürlich vorkommenden Orthopoxviren mit Resistenz gegen Tecovirimat bekannt, obwohl sich durch Arzneimittelauswahl eine Tecovirimat-Resistenz entwickeln kann. Tecovirimat hat eine relativ niedrige Resistenzbarriere, und bestimmte Aminosäuresubstitutionen im Zielprotein VP37 können die antivirale Aktivität von Tecovirimat stark verringern. Die Möglichkeit einer Resistenz gegen Tecovirimat sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, die entweder nicht auf die Therapie ansprechen oder bei denen es nach einer anfänglichen Ansprechphase zu einem erneuten Ausbruch der Krankheit kommt.

Präklinische Wirksamkeit

Wirksamkeitsstudien wurden an Cynomolgus-Makaken durchgeführt, die mit dem Affenpockenvirus infiziert waren, und an Weißen Neuseeland-Kaninchen (NZW), die mit dem Kaninchenpockenvirus infiziert waren. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt für diese Studien war das Überleben. In Studien mit nicht menschlichen Primaten wurden Cynomolgus-Makaken intravenös mit 5×10^7 Plaquebildenden Einheiten des Affenpockenvirus letal provoziert. Tecovirimat wurde 14 Tage lang einmal täglich in einer Dosis von 10 mg/kg oral verabreicht, beginnend am Tag 4, 5 oder 6 nach der Provokation. In Studien mit Kaninchen wurden NZW-Kaninchen intradermal mit 1.000 Plaquebildenden Einheiten des Kaninchenpockenvirus letal provoziert. Tecovirimat wurde 14 Tage lang

einmal täglich in einer Dosierung von 40 mg/kg oral verabreicht, beginnend am Tag 4 nach der Provokation. Anhand der gewählten Zeitpunkte der Verabreichung von Tecovirimat in diesen Studien sollte die Wirksamkeit in dem Fall bewertet werden, dass die Behandlung eingeleitet wird, nachdem die Tiere klinische Krankheitsanzeichen entwickelt haben, insbesondere dermale Pockenläsionen bei Cynomolgus-Makaken und Fieber bei Kaninchen. Bei einigen Tieren traten klinische Krankheitsanzeichen am 2. und 3. Tag nach der Provokation auf, am 4. Tag waren sie jedoch bei allen Tieren evident. In allen Modellen wurde die Überlebenszeit über einen Zeitraum überwacht, der das 3-6-Fache der mittleren Zeit bis zum Tod bei unbehandelten Tieren betrug.

Eine 14-tägige Behandlung mit Tecovirimat führte zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des Überlebens im Vergleich zu Placebo, außer bei Cynomolgus-Makaken, die ab dem 6. Tag nach der Provokation behandelt worden waren (Tabelle 4).

Tabelle 4: Überlebensraten in Studien zur Behandlung mit Tecovirimat bei Cynomolgus-Makaken und NZW-Kaninchen, die klinische Anzeichen einer Orthopoxvirus-Erkrankung aufweisen

	Behandlungsbeginn ^a	Prozentuale Überlebensrate (Anz. überlebt/n)		p-Wert ^b	Unterschied der Überlebensrate ^c (95 % KI) ^d
		Placebo	Tecovirimat		
Cynomolgus-Makaken					
Studie 1	Tag 4	0 % (0/7)	80 % (4/5)	0,0038	80 % (20,8 %, 99,5 %)
Studie 2	Tag 4	0 % (0/6)	100 % (6/6)	0,0002	100 % (47,1 %, 100 %)
Studie 3	Tag 4	0 % (0/3)	83 % (5/6)	0,0151	83 % (7,5 %, 99,6 %)
	Tag 5		83 % (5/6)	0,0151	83 % (7,5 %, 99,6 %)
	Tag 6		50 % (3/6)	0,1231	50 % (-28,3 %, 90,2 %)
NZW-Kaninchen					
Studie 4	Tag 4	0 % (0/10)	90 % (9/10)	< 0,0001	90 % (50,3 %, 99,8 %)
Studie 5	Tag 4	n. zutr. ^e	88 % (7/8)	n. zutr.	n. zutr.

^aTag nach der Provokation, an dem die Tecovirimat-Behandlung begonnen wurde.

^bp-Wert aus 1-seitigem Boschloo-Test (mit Berger-Boos-Modifikation von Gamma = 0,000001) im Vergleich zu Placebo.

^cProzentuale Überlebensrate der mit Tecovirimat behandelten Tiere minus prozentuale Überlebensrate der mit Placebo behandelten Tieren.

^dExaktes 95%-Konfidenzintervall aus der Score-Statistik des Unterschieds der Überlebensraten.

^eEine Placebo-Kontrollgruppe war in dieser Studie nicht enthalten.

LEGENDE: n. zutr. = nicht zutreffend

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Die PK/PD-Modelle für nicht menschliche Primaten (NHP) und Kaninchen wurden entwickelt, um die Expositions-Reaktions-Beziehung zwischen der Behandlung mit Tecovirimat und dem Überleben zu ermitteln. Die Dosis und das Dosierungsschema für den Menschen wurden anschließend so gewählt, dass die Expositionen die mit der vollen Effektivdosis bei Tieren verbundenen Expositionen übersteigen. Die Analyse der PK/PD-Modelle zeigt, dass C_{min} und AUC die aussagekräftigsten PK-Parameter für eine Prognose der Wirksamkeit des Arzneimittels sind.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Tecovirimat eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der Orthopoxvirus-Erkrankung (Pocken, Affenpocken, Kuhpocken und Vaccinia) gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aus ethischen Gründen nicht möglich war vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Tecovirimat erreicht maximale Plasmakonzentrationen 4 bis 6 Stunden nach Einnahme zusammen mit Nahrung.

Eine Einnahme von Tecovirimat zusammen mit einer mäßig fett- und kalorienhaltigen Mahlzeit (~ 600 Kalorien und ~ 25 Gramm Fett) erhöhte die Arzneimittelexposition (AUC) im Vergleich zur Einnahme von Tecovirimat im nüchternen Zustand um 39 %.

Verteilung

Tecovirimat wird zu 77,3-82,2 % an menschliche Plasmaproteine gebunden. Nach einer Einzelgabe von 600 mg [¹⁴C]-Tecovirimat an gesunde Probanden waren die Konzentrationen der Gesamt-Radioaktivität im Vollblut im Vergleich zum Plasma zu allen Zeitpunkten niedriger, wobei das Verhältnis von Vollblut zu Plasma zu allen Zeitpunkten im Bereich von 0,62 bis 0,90 lag. Tecovirimat hat ein hohes Verteilungsvolumen (1.356 l).

Biotransformation

Wie Studien am Menschen gezeigt haben, wird Tecovirimat zu den Metaboliten M4 (N-{3,5-Dioxo-4-azatetracyclo[5.3.2.0{2,6}.0{8,10}]dodec-11-en-4-yl}amin), M5 (3,5-Dioxo-4-aminotetracyclo[5.3.2.0{2,6}.0{8,10}]dodec-11-en) und TFMBA (4(Trifluormethyl)benzoesäure) verstoffwechselt.

Keiner der Metaboliten ist pharmakologisch aktiv.

Tecovirimat ist ein Substrat von UGT1A1 und UGT1A4. Im Urin waren das primäre Glucuronid-Konjugat von Tecovirimat und das M4-Glucuronid-Konjugat die am häufigsten vorkommenden Komponenten, die im Mittel 24,4 % bzw. 30,3 % der Dosis ausmachten. Allerdings wurde keines der Glucuronid-Konjugate als Hauptmetabolit im Plasma gefunden.

Elimination

Nach einer Einzelgabe von [¹⁴C]-Tecovirimat an gesunde Probanden wurden über einen Zeitraum von 192 Stunden nach der Anwendung etwa 95 % der [¹⁴C]-Radioaktivität im Urin und in den Fäzes wiedergefunden, wobei etwa 73 % der angewendeten [¹⁴C]-Radioaktivität im Urin und 23 % in den Fäzes wiedergefunden wurden. Dies deutet darauf hin, dass der Hauptausscheidungsweg die Nieren sind. Die renale Ausscheidung der Ausgangssubstanz war minimal und betrug weniger als 0,02 %. Der Großteil des über die Nieren ausgeschiedenen Arzneimittels liegt in einer glucuronidierten Form vor. Mit den Fäzes wurde hauptsächlich unverändertes Tecovirimat ausgeschieden. Die terminale Halbwertszeit von Tecovirimat betrug 19,3 Stunden.

Linearität/Nicht-Linearität

Tecovirimat zeigt eine lineare Pharmakokinetik über einen Dosisbereich von 100-600 mg.

Besondere Patientengruppen

Bei gesunden Probanden wurden in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht oder ethnischer Zugehörigkeit keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Tecovirimat beobachtet.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (basierend auf der geschätzten GFR) wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Tecovirimat beobachtet.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Probanden mit leichter, mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung (basierend auf den Child-Pugh-Scores A, B oder C) wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Tecovirimat beobachtet. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung können die Konzentrationen des ungebundenen Arzneimittels und der Metaboliten jedoch höher sein (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Pädiatrische Patienten

Die Pharmakokinetik von Tecovirimat wurde bei pädiatrischen Patienten nicht untersucht. Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Modellierung und einem Simulationsansatz ist zu erwarten, dass das empfohlene pädiatrische Dosierungsschema für Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 13 kg zu Tecovirimat-Expositionen führt, die mit denen von erwachsenen Probanden im Alter von 18 bis 50 Jahren vergleichbar sind.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Effekte wurden nur nach Expositionen beobachtet, die über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die Relevanz für den Menschen wird als gering bewertet.

Die präklinische Sicherheit wurde in 28 Tage bzw. 3 Monate dauernden Studien an Mäusen bzw. Affen bewertet. Die C_{\max} -Expositionen bei Dosen ohne beobachtete unerwünschte Wirkung (NOAEL) in den toxikologischen Studien weisen im Vergleich zur C_{\max} beim Menschen bei der empfohlenen Humandosis (RHD) Sicherheitsabstände von 23 bei der Maus und 2,5 beim Affen auf. Hunde sind eine empfindlichere Spezies gegenüber Tecovirimat und wurden nach einer Einzeldosis oder wiederholten Dosen getestet. Sechs Stunden nach einer Einzelgabe von 300 mg/kg kam es bei einem Hund zu Konvulsionen (tonisch und klonisch) mit einem auf einen Krampfanfall hindeutenden Elektroenzephalogramm (EEG). Diese Dosis führte beim Hund zu einer C_{\max} , die etwa 4-mal höher war als die höchste C_{\max} beim Menschen bei der RHD. Beim Hund wurde ein NOAEL von 30 mg/kg bestimmt, mit einem C_{\max} -Sicherheitsabstand von 1 bei der RHD.

Studien zur Karzinogenität wurden mit Tecovirimat nicht durchgeführt.

Tecovirimat war in *In-vitro*- und *In-vivo*-Tests nicht genotoxisch.

In einer Studie zur Fertilität und frühen Embryonalentwicklung bei Mäusen wurden bei einer Tecovirimat-Exposition (AUC), die etwa 24-mal höher war als die Humanexposition bei der RHD, keine Auswirkungen von Tecovirimat auf die weibliche Fertilität beobachtet. In einer Studie zur Fertilität und frühen Embryonalentwicklung bei Mäusen wurden bei Tecovirimat-Expositionen (AUC), die etwa 24-mal höher waren als die Humanexposition bei der RHD, keine biologisch bedeutsamen Auswirkungen von Tecovirimat auf die männliche oder weibliche Fertilität beobachtet.

Es wurden Studien zur Reproduktionstoxizität an Mäusen und Kaninchen durchgeführt. Auf der Grundlage von Pilotstudien wurde für die endgültige Studie bei Kaninchen eine Höchstdosis von 100 mg/kg und bei Mäusen von 1.000 mg/kg gewählt. Beim Kaninchen wurden bei Dosen bis zu 100 mg/kg/Tag (das 0,4-Fache der Humanexposition bei der RHD) keine embryofetalen Toxizitäten beobachtet. Bei Mäusen wurden bei Dosen bis zu 1.000 mg/kg/Tag (etwa 23-mal höher als die Humanexposition bei der RHD) keine embryofetalen Toxizitäten beobachtet.

Bei Kaninchen wurden bei Dosen bis zu 100 mg/kg/Tag (das 0,4-Fache der Humanexposition bei der RHD) keine embryofetalen Toxizitäten beobachtet. Bei Kaninchen wurde bei 100 mg/kg/Tag eine maternale Toxizität festgestellt, die eine Abnahme des Körpergewichts und Mortalität beinhaltete.

Die zur Verfügung stehenden toxikologischen Daten/Sicherheitsdaten vom Tier zeigten, dass Tecovirimat in die Milch übergeht. In einer Laktationsstudie mit Dosen bis zu 1.000 mg/kg/Tag wurde bei oraler Verabreichung an Mäusen 6 und 24 Stunden nach der Verabreichung am 10. oder 11. Laktationstag ein mittleres Milch-Plasma-Verhältnis von Tecovirimat von bis zu etwa 0,8 beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Hochdisperses hydrophobes Siliciumdioxid
Croscarmellose-Natrium (E468)
Hypromellose (E464)
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat
Mikrokristalline Cellulose (E460)
Natriumlaurylsulfat (E487)

Kapselhülle

Gelatine
Brillantblau FCF (E133)
Erythrosin (E127)
Gelborange S (E110)
Titandioxid (E171)

Drucktinte

Schellack (E904)
Titandioxid (E171)
2-Propanol
Ammoniumhydroxid (E527)
Butan-1-ol
Propylenglycol
Simeticon

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

Der Inhalt von geöffneten Kapseln, der mit Nahrung oder Flüssigkeit vermischt wurde, ist innerhalb von 30 Minuten einzunehmen (siehe Abschnitt 6.6).

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Zu den Aufbewahrungsbedingungen nach dem Mischen des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flaschen aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE: high-density polyethylene) mit einem kindergesicherten Polypropylen-Schnappdeckel.
Packungsgröße mit 84 (2 Flaschen zu je 42) Hartkapseln.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/21/1600/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „AUSSERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN“**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „AUßERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN“

Da dies eine Zulassung unter „Außergewöhnlichen Umständen“ ist, und gemäß Artikel 14 Absatz 8 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	Fällig am
<p>Nichtinterventionelle Studien nach der Zulassung:</p> <p><u>SPA 1. SIGA-246-021: Eine beobachtende Feldstudie der Phase 4 zur Bewertung der Sicherheit und des klinischen Nutzens bei Patienten, die nach einer Variolavirus-Exposition und der klinischen Diagnose einer Pockenerkrankung mit TPOXX® (Tecovirimat) behandelt wurden)</u></p> <p>Zur weiteren Charakterisierung der Wirksamkeit und Sicherheit von Tecovirimat bei der Behandlung von Pocken sollte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen beim Auftreten eines Pockenausbruchs die offene Feldstudie SIGA-246-021 durchführen und die Ergebnisse vorlegen (gemäß Prüfplan).</p>	<p>Vorzulegen bei der jährlichen Neubewertung und spätestens 12 Monate nach der letzten Verabreichung von Tecovirimat zur Behandlung von Pocken oder der letzten Datenerhebung im Falle einer retrospektiven Datenerhebung</p>

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tecovirimat SIGA 200 mg Hartkapseln
Tecovirimat

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält 200 mg Tecovirimat (als Monohydrat)

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose und Gelborange S (E110). Weitere Hinweise siehe Packungsbeilage

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

84 (2 Flaschen zu je 42) Hartkapseln.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25 °C lagern
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/21/1600/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Tecovirimat

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL - VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

FLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tecovirimat SIGA 200 mg Kapseln
Tecovirimat

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Kapsel enthält 200 mg Tecovirimat (als Monohydrat)

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose und Gelborange S (E110). Weitere Hinweise siehe Packungsbeilage

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

42 Hartkapseln.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25 °C lagern
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/21/1600/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL - VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Tecovirimat SIGA 200 mg Hartkapseln Tecovirimat

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Tecovirimat SIGA und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Tecovirimat SIGA beachten?
3. Wie ist Tecovirimat SIGA einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Tecovirimat SIGA aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Tecovirimat SIGA und wofür wird es angewendet?

Tecovirimat SIGA enthält den Wirkstoff Tecovirimat.

Tecovirimat SIGA wird zur Behandlung von Virusinfektionen wie Pocken, Affenpocken und Kuhpocken bei Erwachsenen und Kindern mit einem Körpergewicht von mindestens 13 kg angewendet.

Tecovirimat SIGA wird auch zur Behandlung von Komplikationen nach Pockenimpfungen angewendet.

Tecovirimat SIGA wirkt, indem es die Ausbreitung des Virus verhindert. Dies unterstützt Ihren Körper beim Aufbau eines Schutzes gegen das Virus, bis es Ihnen besser geht.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Tecovirimat SIGA beachten?

Tecovirimat SIGA darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Tecovirimat SIGA oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Tecovirimat SIGA einnehmen,

- wenn Ihr Immunsystem nicht richtig funktioniert (Immunschwäche) oder Sie Arzneimittel einnehmen, die das Immunsystem schwächen (z. B. hochdosierte Kortikosteroide, Immunsuppressiva oder Mittel gegen Krebs).
- wenn Sie eine eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktion haben.

Kinder mit einem Körpergewicht von weniger als 13 kg

Dieses Arzneimittel darf nicht an Kinder gegeben werden, die weniger als 13 kg wiegen.

Einnahme von Tecovirimat SIGA zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen. Sie müssen Ihren Arzt informieren, wenn Sie eines oder mehrere der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Repaglinid (ein Mittel zur Behandlung des Blutzuckerspiegels bei Diabetes)
- Omeprazol, Lansoprazol oder Rabeprazol (zur Behandlung von Geschwüren oder Sodbrennen)
- Midazolam (ein Mittel, mit dem Patienten vor chirurgischen Eingriffen in Schlaf versetzt werden)
- Bupropion (ein Mittel zur Behandlung von Depression)
- Atorvastatin (ein Mittel zur Behandlung von hohem Cholesterinspiegel)
- Flurbiprofen (ein Mittel zur Behandlung von Schmerzen)
- Methadon (ein Mittel zur Behandlung von Schmerzen oder Entzugserscheinungen von Betäubungsmitteln)
- Darunavir, Maraviroc oder Rilpivirin (zur Behandlung von HIV-Infektionen)
- Sildenafil, Tadalafil oder Vardenafil (zur Behandlung erektiler Dysfunktion)
- Voriconazol (ein Mittel zur Behandlung von Pilzinfektionen)
- Tacrolimus (ein Mittel, das zur Unterdrückung des Immunsystems eingesetzt wird)

Die Einnahme von Tecovirimat SIGA zusammen mit einem dieser Arzneimittel kann dazu führen, dass diese nicht mehr richtig wirken oder dass sich Nebenwirkungen verschlimmern. Ihr Arzt muss Ihnen möglicherweise ein anderes Arzneimittel verschreiben oder die Dosis des Arzneimittels, das Sie einnehmen, anpassen. Die obenstehenden Angaben sind keine vollständige Liste der Arzneimittel, die Ihr Arzt möglicherweise ändern muss.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. Die Anwendung von Tecovirimat SIGA während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Es ist nicht bekannt ob Tecovirimat SIGA in die Muttermilch übergeht. Es wird nicht empfohlen, während der Behandlung mit diesem Arzneimittel zu stillen. Wenn Sie stillen oder wenn Sie beabsichtigen zu stillen, informieren Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Sie dürfen kein Fahrzeug führen und keine Maschinen bedienen, wenn Sie sich schwindlig fühlen.

Tecovirimat SIGA enthält Lactose und Gelborange S (E110)

- Tecovirimat SIGA enthält Lactose. Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden.
- Dieses Arzneimittel enthält außerdem den Farbstoff Gelborange S (E110). Dieser kann allergische Reaktionen hervorrufen.

3. Wie ist Tecovirimat SIGA einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Erwachsene und Kinder mit mindestens 13 kg Körpergewicht

Die empfohlenen Dosen sind in der nachstehenden Tabelle angegeben.

Körpergewicht	Dosis
13 kg bis weniger als 25 kg	Eine Kapsel Tecovirimat SIGA 200 mg alle 12 Stunden über 14 Tage (200 mg zweimal täglich)
25 kg bis weniger als 40 kg	Zwei Kapseln Tecovirimat SIGA 200 mg alle 12 Stunden über 14 Tage (400 mg zweimal täglich)
40 kg und mehr	Drei Kapseln Tecovirimat SIGA 200 mg alle 12 Stunden über 14 Tage (600 mg zweimal täglich)

Art der Anwendung

Tecovirimat SIGA soll innerhalb von 30 Minuten nach einer Mahlzeit mit mäßigem Kalorien- und Fettgehalt eingenommen werden.

Erwachsene und Kinder, die Schwierigkeiten beim Schlucken der Kapseln haben

Bei Patienten, die nicht in der Lage sind, die Kapseln zu schlucken, kann der Arzt empfehlen, die Hartkapsel zu öffnen und den Inhalt mit 30 ml Flüssigkeit (z. B. Milch, Schokomilch) oder weicher Nahrung (z. B. Apfelmus, Joghurt) zu mischen.

Waschen und trocknen Sie Ihre Hände vor und nach der Zubereitung. Öffnen Sie die Kapsel vorsichtig, damit der Inhalt nicht verschüttet wird oder in die Luft entweicht. Halten Sie die Kapsel mit dem Oberteil nach oben und ziehen Sie das Oberteil vom Unterteil der Kapsel ab. Verwenden Sie zum Mischen ein kleines Gefäß. Mischen Sie den gesamten Inhalt der Kapsel mit 30 ml Flüssigkeit (z. B. Milch) oder weicher Nahrung (z. B. Joghurt). Die Mischung soll innerhalb von 30 Minuten nach dem Mischen und innerhalb von 30 Minuten nach einer Mahlzeit eingenommen werden.

Die empfohlene Dosierung für Kinder und Erwachsene sowie die Zubereitungshinweise sind in der nachstehenden Tabelle aufgeführt.

Körpergewicht	Tecovirimat-Dosis	Menge an Flüssigkeit oder weicher Nahrung	Anzahl Kapseln	Anweisungen zum Mischen von Nahrungsmittel und Tecovirimat
13 kg bis weniger als 25 kg	200 mg	2 Esslöffel	1 Kapsel Tecovirimat	Mischen Sie den gesamten Inhalt von 1 Kapsel Tecovirimat mit 2 Esslöffeln Flüssigkeit oder weicher Nahrung.
25 kg bis weniger als 40 kg	400 mg	2 Esslöffel	2 Kapseln Tecovirimat	Mischen Sie den gesamten Inhalt von 2 Kapseln Tecovirimat mit 2 Esslöffeln Flüssigkeit oder weicher Nahrung.
40 kg und mehr	600 mg	2 Esslöffel	3 Kapseln Tecovirimat	Mischen Sie den gesamten Inhalt von 3 Kapseln Tecovirimat mit 2 Esslöffeln Flüssigkeit oder weicher Nahrung.

Wenn Sie eine größere Menge von Tecovirimat SIGA eingenommen haben, als Sie sollten

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie zu viele Kapseln Tecovirimat SIGA eingenommen haben, damit Ihr Arzt Sie auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwachen kann.

Wenn Sie die Einnahme von Tecovirimat SIGA vergessen haben

Wenn Sie eine Dosis vergessen haben, lassen Sie diese Dosis aus und fahren Sie mit der nächsten geplanten Dosis fort. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Tecovirimat SIGA abbrechen, können Ihre Symptome zurückkehren oder sich verschlimmern

Brechen Sie die Einnahme von Tecovirimat SIGA nicht ab, bevor Sie die Behandlung abgeschlossen haben, oder ohne vorher mit Ihrem Arzt oder Apotheker gesprochen zu haben.

Wenn Sie nach der Einnahme von Tecovirimat SIGA erbrechen

Wenn Sie innerhalb von 30 Minuten nach der Einnahme von Tecovirimat SIGA erbrechen, können Sie sofort eine weitere Dosis einnehmen. Wenn Sie später als 30 Minuten nach der Einnahme von Tecovirimat SIGA erbrechen, nehmen Sie keine weitere Dosis ein und fahren Sie mit der nächsten geplanten Dosis fort.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Sehr häufige Nebenwirkungen (können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Kopfschmerz

Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Schwindelgefühl
- Übelkeit oder Erbrechen
- Diarrhö
- Bauchschmerzen

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Verminderter Appetit
- Leberenzyme erhöht
- Depression oder Angst
- Reizbarkeit
- Depression
- Panikattacken
- Migräne
- Müdigkeit oder Schläfrigkeit oder Schlaflosigkeit
- Konzentrationsschwäche oder geringe Aufmerksamkeitsspanne
- Geschmacksstörung
- Kribbeln oder Taubheitsgefühl in Händen, Füßen oder Mund
- Schmerzen im Mund
- Verstopfung
- Blähungen
- Verdauungsstörung oder Magenverstimmung
- Bauchbeschwerden oder -schwellung
- Mundtrockenheit
- Trockene oder rissige Lippen
- Mundgeschwür
- Rülpsen oder Aufstoßen
- Sodbrennen
- Juckreiz oder Ausschlag (Nesselausschlag)
- Gelenkschmerzen oder Steifigkeit
- Fieber
- Schüttelfrost
- Allgemeines Unwohlsein
- Schmerzen
- Durstgefühl
- Wenn die elektrische Aktivität Ihres Gehirns mithilfe eines Elektroenzephalogramms untersucht wird, können anormale Werte der elektrischen Gehirnaktivität angezeigt werden.
- Wenn Ihr Blut untersucht wird, kann sich zeigen, dass Sie weniger rote Blutkörperchen oder weiße Blutkörperchen oder Blutplättchen haben als üblich.
- Beschleunigter Herzschlag (Tachykardie) oder unregelmäßiger Herzschlag

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Tecovirimat SIGA aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Flasche „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nicht über 25 °C lagern.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn die Kapsel zerbrochen oder in anderer Weise beschädigt ist.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Tecovirimat SIGA enthält

- Der Wirkstoff ist: Tecovirimat-Monohydrat entsprechend 200 mg Tecovirimat
- Die sonstigen Bestandteile sind:
Kapselkern: hochdisperses hydrophobes Siliciumdioxid, Croscarmellose-Natrium (E468), Hypromellose (E464), Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat, mikrokristalline Cellulose (E460) und Natriumlaurylsulfat (E487).
Kapselhülle: Gelatine, Brillantblau FCF (E133), Erythrosin (E127), Gelborange S (E110) und Titandioxid (E171).
Drucktinte: Schellack (E904), Titandioxid (E171), 2-Propanol, Ammoniumhydroxid (E527), Butan-1-ol, Propylenglycol und Simeticon.

Wie Tecovirimat SIGA aussieht und Inhalt der Packung

- Tecovirimat SIGA sind orange und schwarz gefärbte Kapseln, die jeweils in weißer Tinte mit dem Aufdruck „SIGA®“ und „ST-246“ versehen sind. Die Kapseln sind 21,7 Millimeter lang und haben einen Durchmesser von 7,64 Millimeter.
- Tecovirimat SIGA ist in Packungen mit 84 (2 Flaschen zu je 42) Kapseln erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aus ethischen Gründen nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen zu diesem Arzneimittel, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG IV

SCHLUSSEFOLGERUNGEN DER EUROPÄISCHEN ARZNEIMITTEL-AGENTUR ZUR ERTEILUNG DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN UNTER „AUSSERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN“

Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur

- **Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „außergewöhnlichen Umständen“**

Der CHMP ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „außergewöhnlichen Umständen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird.