

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Tecovirimat SIGA 200 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje tekovirimat monohidrat, kar ustreza 200 mg tekovirimata.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena kapsula vsebuje 31,5 mg laktoze (v obliki monohidrata) in 0,41 mg sončno rumenega barvila (E110).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Trda kapsula (kapsula)

Neprosojne želatinske kapsule z oranžnim telesom in črno kapico, ki vsebujejo bel do skoraj bel prašek. Na telesu so natisnjeni napis »SIGA« in logotip SIGA (zaobljen trikotnik s črkami) ter za njima »®« v beli barvi. Na kapici je natis »ST-246®« v beli barvi. Kapsule so dolge 21,7 milimetra in imajo premer 7,64 milimetra.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Tecovirimat SIGA je indicirano za zdravljenje naslednjih virusnih okužb pri odraslih in otrocih s telesno maso najmanj 13 kg:

- črne koze,
- opičje koze,
- kravje koze.

Zdravilo Tecovirimat SIGA je indicirano tudi za zdravljenje zapletov zaradi razmnoževanja virusa vakcinije po cepljenju proti črnim kozam-pri odraslih in otrocih s telesno maso najmanj 13 kg (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Zdravilo Tecovirimat SIGA je treba uporabljati skladno z uradnimi priporočili.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravljenje s tekovirimatom je treba začeti čim prej po diagnozi (glejte poglavje 4.1).

Odrasli in otroci s telesno maso najmanj 13 kg
Priporočeni odmerki so opisani v preglednici 1.

Preglednica 1: Priporočeni odmerek glede na telesno maso

Telesna masa	Odmerjanje	Število kapsul
Od 13 kg do manj kot 25 kg	200 mg na vsakih 12 ur, 14 dni	Ena 200-mg kapsula zdravila Tecovirimat
Od 25 kg do manj kot 40 kg	400 mg na vsakih 12 ur, 14 dni	Dve 200-mg kapsuli zdravila Tecovirimat
40 kg in več	600 mg na vsakih 12 ur, 14 dni	Tri 200-mg kapsule zdravila Tecovirimat

Ponovno odmerjanje v primeru bruhanja

Če pride do bruhanja v 30 minutah po zaužitju trdih kapsul tekovirimata, lahko takoj damo še en odmerek. Če pride do bruhanja več kot 30 minut po zaužitju trdih kapsul tekovirimata, se ne sme dati dodaten odmerek in odmerjanje se mora nadaljevati kot običajno po 12 urah.

Posebne skupine bolnikov

Starostniki

Odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Zdravilo Tecovirimat se ne sme uporabljati pri otrocih s telesno maso, manjšo od 13 kg. Priporočila za odmerjanje niso na voljo.

Način uporabe

Peroralna uporaba.

Trde kapsule zdravila Tecovirimat je treba vzeti v 30 minutah po obroku z zmerno ali visoko vsebnostjo maščob (glejte poglavje 5.2).

Pri bolnikih, ki ne morejo pogoltniti trdih kapsul zdravila Tecovirimat, se kapsule lahko odprejo in vsebina zmeša s približno 30 ml tekočine (npr. mleka) ali mehke hrane (npr. jogurta) in pogoltne v 30 minutah po zaključku obroka (glejte poglavji 5.2 in 6.3).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sočasno dajanje z drugimi zdravili

Sočasno dajanje repaglinida in tekovirimata lahko povzroči blago do zmerno hipoglikemijo (glejte poglavje 4.5). Pri sočasni uporabi tekovirimata z repaglinidom je treba spremljati raven glukoze v krvi in simptome hipoglikemije.

Sočasno dajanje midazolama in tekovirimata lahko zmanjša učinkovitost midazolama (glejte poglavje 4.5). Pri dajanju tekovirimata z midazolamom je treba spremljati učinkovitost midazolama.

Okvara ledvic

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je treba tekovirimat uporabljati previdno, saj so pri tej populaciji klinični podatki omejeni in prisotne so lahko višje ravni nevezanega zdravila in presnovkov (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je treba tekovirimat uporabljati previdno, saj so pri tej populaciji klinični podatki omejeni in prisotne so lahko višje ravni nevezanega zdravila in presnovkov (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Populacija z oslabljenim imunskim sistemom

Varnost in učinkovitost tekovirimata pri posameznikih z oslabljenim imunskim sistemom nista ocenjeni. Predklinične študije na živalskih modelih kažejo, da je pri posameznikih z oslabljenim imunskim sistemom učinkovitost tekovirimata lahko zmanjšana. (Glejte poglavje 5.1).

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, popolnim pomanjkanjem laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje sončno rumeno barvilo (E110), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinek drugih zdravil na tekovirimat

Tekovirimat je substrat UGT1A1, 1A3 in 1A4. Pričakuje se, da sočasno dajanje tekovirimata z močnimi zaviralci ali induktorji teh encimov UGT ne bo imelo klinično pomembnega učinka na izpostavljenost tekovirimatu.

Učinek tekovirimata na druga zdravila

Tekovirimat in njegov presnovek M4 sta induktorja encimov (CYP)3A in CYP2B6 citokroma P450. Sočasno dajanje s tekovirimatom lahko povzroči zmanjšano plazemsko izpostavljenost občutljivim substratom CYP3A4 ali CYP2B6, kar lahko povzroči zmanjšane učinke. Priporočljivo je spremljanje med sočasnim dajanjem tekovirimata s substrati CYP3A4 in CYP2B6, ki imajo ozka terapevtska okna. V preglednici 2 je nekaj primerov.

Tekovirimat je šibek zaviralec CYP2C8 in CYP2C19. Sočasno dajanje s tekovirimatom lahko povzroči povečano plazemsko izpostavljenost občutljivim substratom CYP2C8 ali CYP2C19, kar lahko poveča neželene učinke. Priporočljivo je spremljanje med sočasnim dajanjem tekovirimata s substrati CYP2C8 in CYP2C19, ki imajo ozka terapevtska okna. V preglednici 2 je nekaj primerov.

Preglednica 2: Medsebojno delovanje in priporočila za odmerjanje skupaj z drugimi zdravili

Zdravilo glede na terapevtsko področje ^a	Učinek na ravni zdravila. Srednja odstotna sprememba AUC, C _{max}	Priporočilo glede sočasnega dajanja z zdravilom Tecovirimat
Antagonisti CCR5		
Maravirok	Študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Pričakovano AUC: ↓ C _{max} : ↓	Tveganja za znižanje plazemskih koncentracij maraviroka ni mogoče izključiti (substrat CYP3A4). Kombinacijo tekovirimata in maraviroka je treba uporabljati previdno.

Antidepressiv:		
Bupropion ^a (150 mg)	Znižanje ravni bupropiona AUC: ↓ 15 % C _{max} : ↓ 14 %	Prilagoditev odmerka ni potrebna. Učinkovitost bupropiona je treba spremljati.
Antidiabetiki:		
Repaglinid ^a (2 mg)	Repaglinid: AUC: ↑ 27 % C _{max} : ↑ 27 %	Tekovirimat je šibek zaviralec CYP2C8 in je povzročil povečanje plazemskih koncentracij repaglinida. Sočasno dajanje repaglinida in tekovirimata lahko povzroči blago do zmerno hipoglikemijo. Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo tekovirimat z repaglinidom, je treba spremljati raven glukoze v krvi in simptome hipoglikemije.
Depresor osrednjega živčevja:		
Midazolam ^a (2 mg)	Midazolam: AUC: ↓ 32 % C _{max} : ↓ 39 %	Tekovirimat je šibek induktor CYP3A4 in je povročil znižanje plazemskih koncentracij midazolama. Treba je spremljati učinkovitost midazolama in po potrebi prilagoditi odmerek.
Imunosupresivna zdravila		
Takrolimus	Študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Pričakovano: AUC: ↓ C _{max} : ↓	Tveganja za znižanje plazemskih koncentracij takrolimusa ni mogoče izključiti (substrat CYP3A4). Kombinacijo tekovirimata in takrolimusa je treba uporabljati previdno.
Narkotični analgetiki		
Metadon	Študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Pričakovano: AUC: ↓ C _{max} : ↓	Tveganja za znižanje plazemskih koncentracij metadona ni mogoče izključiti (substrat CYP2B6). Kombinacijo tekovirimata in metadona je treba uporabljati previdno.
Nesteroidno protivnetno zdravilo		
Flurbiprofen ^a (50 mg)	Flurbiprofen: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
Protiglivična zdravila		
Vorikonazol	Študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Pričakovano: AUC: ↑ C _{max} : ↑	Tveganja za povečanje plazemskih koncentracij vorikonazola ni mogoče izključiti (substrat CYP2C19). Kombinacijo tekovirimata in vorikonazola je treba uporabljati previdno.
Protivirusno zdravilo – nenukleozidni zaviralec reverzne transkriptaze		
Rilpivirin	Študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Pričakovano: AUC: ↓ C _{max} : ↓	Tveganja za znižanje plazemskih koncentracij rilpivirina ni mogoče izključiti (substrat CYP3A4). Kombinacijo tekovirimata in rilpivirina je treba uporabljati previdno.
ZAVIRALCI FOSFODIESTERAZE TIPA 5 (PDE-5)		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Pričakovano:	Tveganja za znižanje plazemskih koncentracij zaviralcev PDE-5 ni mogoče izključiti (substrat CYP3A4).

	AUC: ↓ C _{max} : ↓	Kombinacijo tekovirimata in zaviralcev PDE-5 je treba uporabljati previdno.
Zaviralci proteaz		
Darunavir	Študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Pričakovano: AUC: ↓ C _{max} : ↓	Tveganja za znižanje plazemskih koncentracij darunavirja ni mogoče izključiti (substrat CYP3A4). Kombinacijo tekovirimata in darunavirja je treba uporabljati previdno.
Zaviralci protonske črpalke:		
Omeprazol ^a (20 mg)	Omeprazol AUC: ↑ 73 % C _{max} : ↑ 83 %	Tekovirimat je šibek zaviralec CYP2C19 in je povzročil zvišanje plazemskih koncentracij omeprazola.
Lansoprazol Rabeprazol	Študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Pričakovano: AUC: ↑ C _{max} : ↑	Kombinacijo tekovirimata in zaviralcev protonske črpalke je treba uporabljati previdno.
Zaviralci reduktaze HMG CO-A		
Atorvastatin	Študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Pričakovano: AUC: ↓ C _{max} : ↓	Tveganja za znižanje plazemskih koncentracij atorvastatina ni mogoče izključiti (substrat CYP3A4). Kombinacijo tekovirimata in atorvastatina je treba uporabljati previdno.

^aTa medsebojna delovanja so preučevali pri zdravih odraslih, da bi ocenili učinek ponavljajočih se 600-mg odmerkov tekovirimata dvakrat na dan na farmakokinetiko posameznih odmerkov probatornih substratov.

Cepivo

Pri ljudeh niso izvedli nobenih študij medsebojnega delovanja cepiva in zdravila. Nekatere študije na živalih so pokazale, da lahko sočasno dajanje tekovirimata z živim cepivom proti črnim kozam (virusu vakcinije) zmanjša imunski odziv na cepivo.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi tekovirimata pri nosečnicah ni.
Ni dovolj študij na živalih o vplivu zdravila na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).
Zdravila Tekovirimat ne uporabljajte pri nosečnicah.

Dojenje

Ni znano, ali se tekovirimat/presnovki izločajo v materino mleko.
Razpoložljivi toksikološki podatki/podatki o varnosti pri živalih kažejo na izločanje tekovirimata v mleko (za podrobnosti glejte poglavje 5.3).
Tveganja za dojenega novorojenca ne moremo izključiti.
Med zdravljenjem z zdravilom Tekovirimat je treba prekiniti z dojenjem.

Plodnost

Učinki tekovirimata na plodnost pri ljudeh niso raziskani.

Tekovirimat je zaradi toksičnih učinkov na moda povzročil zmanjšano plodnost pri mišjih samcih (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Tekovirimat ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnike je treba obvestiti o možnem pojavu omotice in jim priporočiti previdnost pri vožnji ali upravljanju strojev, dokler ne vedo, kako tekovirimat vpliva nanje.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogosteje poročana neželena učinka zdravila sta bila glavobol (12,3 %) in navzea (4,5 %).

Preglednica s povzetkom neželenih učinkov

Neželeni učinki so razvrščeni glede na organski sistem in pogostnost. Kategorije pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki (od $\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana (iz razpoložljivih podatkov pogostnosti ni mogoče oceniti).

Preglednica 3: Pogostnost neželenih učinkov po organskih sistemih iz kliničnih preskušanj

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			znižana vrednost hematokrita znižana vrednost hemoglobina levkopenija trombocitopenija
Presnovne in prehranske motnje			zmanjšán apetit
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			zvišane vrednosti pri preiskavi delovanja jeter
Psihiatrične motnje			anksioznost depresija disforija razdražljivost panični napad
Bolezni živčevja	glavobol	omotica	motnje pozornosti disgevizija nenormalen elektroencefalogram nespečnost migrena somnolenca parestezija
Bolezni srca			zvišana srčna frekvenca palpitacije
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			bolečina v ustih in žrelu
Bolezni prebavil		bolečina v zgornjem delu trebuha neprijeten občutek v trebuhu driska navzea bruhanje	abdominalna distenzija aftozna razjeda razpokane ustnice zaprtost suha usta dispepsija spahovanje flatulenca refluksna bolezen želodca in požiralnika redko odvajanje blata oralna parestezija
Bolezni kože in podkožja			otipljiva purpura generalizirani pruritus izpuščaj srbeč izpuščaj
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			artralgija osteoartritis
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			mrazenje utrujenost živčnost slabo počutje bolečina pireksija žeja

Pediatrična populacija

Tekovirimata pri pediatrični populaciji niso preučevali.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Če pride do prevelikega odmerjanja, je treba bolnike spremljati glede morebitnih znakov ali simptomov neželenih učinkov. S hemodializo ni mogoče odstraniti pomembne količine tekovirimata pri bolnikih, ki so uporabili prevelik odmerek.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: protivirusna zdravila za sistemsko uporabo, druga protivirusna zdravila; oznaka ATC: J05AX24.

Mehanizem delovanja

Tekovirimat zavira delovanje proteina ortopoksvirusa VP37, ki ga kodira zelo ohranjen gen, prisoten pri vseh članih rodu ortopoksvirusov. Tekovirimat zavira interakcijo proteina VP37 s celično GTP-azo Rab9 in TIP47, kar preprečuje nastanek virionov v ovojnica, sposobnih ločitve, kar je potrebno za širjenje virusa med celicami in na dolge razdalje.

Delovanje v celičnih kulturah

V preskusih s celičnimi kulturami so bile učinkovite koncentracije tekovirimata, ki so povzročile 50-odstotno zmanjšanje citopatskega učinka, ki ga povzroča virus (EC_{50}), 0,016–0,067 μM za virus črnih koz, 0,014–0,039 μM za virus opičjih koz, 0,015 μM za virus kunčjih koz in 0,009 μM za virus vakcinije.

Odpornost

Ni znanih primerov naravno prisotnih ortopoksvirusov, ki bi bili odporni proti tekovirimatu, čeprav se lahko pri uporabi zdravila razvije odpornost proti tekovirimatu. Tekovirimat ima sorazmerno nizek prag za razvoj odpornosti in nekatere zamenjave aminokislin v ciljnem proteinu VP37 lahko povzročijo veliko zmanjšanje protivirusnega delovanja tekovirimata. Pri bolnikih, ki se ne odzovejo na zdravljenje ali pa se po začetnem obdobju odzivnosti bolezen ponovi, je treba upoštevati možnost odpornosti proti tekovirimatu.

Predklinična učinkovitost

Študije učinkovitosti so bile izvedene pri makakih cynomolgus, okuženih z virusom opičjih koz, in novozelandskih belih kuncih, okuženih z virusom kunčjih koz. Primarni opazovani dogodek učinkovitosti v teh študijah je bilo preživetje. V študijah pri primatih razen človeka so makaki cynomolgus dobili potencialno smrtonosen intravenski provokacijski odmerek 5×10^7 enot, ki tvorijo plak, virusa opičjih koz. Nato so jim 14 dni dajali tekovirimat peroralno enkrat na dan v odmerku 10 mg/kg, z začetkom na 4., 5. ali 6. dan po provokacijskem odmerku. V študijah pri kuncih so

novozelandski beli kunci dobili potencialno smrtonosen intradermalni provokacijski odmerek 1000 enot, ki tvorijo plak, virusa kunčjih koz. Nato so jim 14 dni dajali tekovirimat peroralno enkrat na dan v odmerku 40 mg/kg, z začetkom na 4. dan po provokacijskem odmerku. Čas odmerjanja tekovirimata v teh študijah je bil namenjen oceni učinkovitosti zdravljenja, ki se začne, potem ko se pri živalih pojavijo klinični znaki bolezni, specifično kožne spremembe pri makakih cynomolgus in zvišana telesna temperatura pri kuncih. Klinični znaki bolezni so bili pri nekaterih živalih očitni na 2. ali 3. dan po provokacijskem odmerku, vendar so bili pri vseh živalih očitni do 4. dneva po provokacijskem odmerku. Preživetje so pri vsakem modelu spremljali od 3- do 6-krat dlje od srednjega časa do smrti pri nezdravljenih živalih.

14-dnevno zdravljenje s tekovirimatom je privedlo do statistično pomembnega izboljšanja preživetja v primerjavi s placebom, razen pri dajanju zdravila makakom cynomolgus od 6. dne po provokacijskem odmerku (preglednica 4).

Preglednica 4: Stopnje preživetja v študijah zdravljenja s tekovirimatom pri makakih cynomolgus in novozelandskih belih kuncih, ki kažejo klinične znake bolezni zaradi ortopoksvirusa

	Uvedba zdravljenja ^a	Odstotek preživetja (št. preživelih/n)		Vrednost p ^b	Razlika v stopnji preživetja (95-odstotni IZ) ^d
		Placebo	Tekovirimat		
Makaki cynomolgus					
1. študija	4. dan	0 % (0/7)	80 % (4/5)	0,0038	80 % (20,8 %; 99,5 %)
2. študija	4. dan	0 % (0/6)	100 % (6/6)	0,0002	100 % (47,1 %; 100 %)
3. študija	4. dan	0 % (0/3)	83 % (5/6)	0,0151	83 % (7,5 %; 99,6 %)
	5. dan		83 % (5/6)	0,0151	83 % (7,5 %; 99,6 %)
	6. dan		50 % (3/6)	0,1231	50 % (-28,3 %; 90,2 %)
Novozelandski beli kunci					
4. študija	4. dan	0 % (0/10)	90 % (9/10)	< 0,0001	90 % (50,3 %; 99,8 %)
5. študija	4. dan	N/V ^e	88 % (7/8)	N/V	N/V

^a Dan po provokacijskem odmerku, ko je bilo uvedeno zdravljenje s tekovirimatom.

^b Vrednost p izhaja iz enostranskega Boschloojevega testa (z Berger-Boosovo modifikacijo gama = 0,000001) v primerjavi s placebom.

^c Odstotek preživetja živali, zdravljenih s tekovirimatom, minus odstotek preživetja živali, zdravljenih s placebom.

^d Natančen 95-odstotni interval zaupanja, ki temelji na statistični oceni razlike v stopnjah preživetja.

^e Kontrolna skupina s placebom ni bila vključena v to študijo.

LEGENDA: N/V = ni na voljo

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Farmakokinetični/farmakodinamični modeli pri primatih razen človeka in kuncih so bili razviti za določitev razmerja izpostavljenost-odziv med zdravljenjem s tekovirimatom in preživetjem. Odmerjanje in režim zdravljenja za ljudi sta bila nato izbrana za zagotavljanje izpostavljenosti, ki presegajo tiste, povezane s popolnoma učinkovitim odmerkom pri živalih. Analiza farmakokinetičnih/farmakodinamičnih modelov kaže, da sta C_{min} in AUC farmakokinetična parametra, ki najbolj napovedujeta učinkovitost zdravila.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij s tekovirimatom za eno ali več podskupin pediatrične populacije, zdravljenih zaradi okužbe z ortopoksvirusom (črne koze, opičje koze, kravje koze in vakcinija) (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v „izjemnih okoliščinah“. To pomeni, da iz etičnih razlogov ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsako leto pregledala vse nove podatke, ki bodo na voljo. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Tekovirimat doseže najvišjo plazemsko koncentracijo od 4 do 6 ur po peroralni uporabi skupaj s hrano.

Pri jemanju tekovirimata z obrokom z zmerno vsebnostjo maščob in kalorij (~600 kalorij in ~25 gramov maščobe) se je v primerjavi z jemanjem tekovirimata na tešče izpostavljenost zdravilu (AUC) povečala za 39 %.

Porazdelitev

77,3–82,2 % tekovirimata se veže na beljakovine v človeški plazmi. Po enkratnem odmerku 600 mg [¹⁴C]-tekovirimata pri zdravih posameznikih so bile koncentracije skupne radioaktivnosti v polni krvi v vseh časovnih obdobjih nižje v primerjavi s plazmo, pri čemer so se razmerja med polno krvjo in plazmo v vseh časovnih obdobjih gibala med 0,62 in 0,90. Tecovirimat ima velik volumen porazdelitve (1356 l).

Biotransformacija

Na podlagi študij pri ljudeh se tekovirimat presnovi v presnovke M4 (N-{3,5-diokso-4-azatetraciklo[5.3.2.0{2,6}.0{8,10}]dodek-11-en-4-il}amin), M5 (3,5-diokso-4-aminotetraciklo[5.3.2.0{2,6}.0{8,10}]dodek-11-en) in TFMBA (4 (trifluorometil) benzojska kislina). Noben presnovek ni farmakološko aktiven.

Tekovirimat je substrat UGT1A1 in UGT1A4. V urinu sta bili najpogostejši komponenti primarni glukuronidni konjugat tekovirimata in glukuronidni konjugat M4, ki sta predstavljala srednji vrednosti 24,4 % oziroma 30,3 % odmerka. Vendar nobeden od glukuronidnih konjugatov ni bil zaznan med glavnimi presnovki v plazmi.

Izločanje

Po enkratnem odmerku [¹⁴C]-tekovirimata pri zdravih posameznikih se je približno 95 % [¹⁴C]-radioaktivnosti izločilo v urinu in blatu v 192-urnem obdobju po odmerku, pri čemer se je približno 73 % uporabljene [¹⁴C]-radioaktivnosti izločilo v urinu in 23 % v blatu, kar kaže, da so ledvice glavna pot izločanja. Izločanje izhodiščne spojine skozi ledvice je bilo minimalno; predstavljalo je manj kot 0,02 % odmerka. Večina zdravil se skozi ledvični sistem izloča v glukuronidirani obliki. Z blatom se je izločal predvsem nespremenjen tekovirimat. Končni razpolovni čas tekovirimata je bil 19,3 ure.

Linearnost/nelinearnost

Tekovirimat ima linearno farmakokinetiko v razponu odmerkov 100–600 mg.

Posebne skupine bolnikov

Pri zdravih posameznikih niso opazili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki tekovirimata glede na starost, spol ali raso.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic (na podlagi ocenjene GFR) niso opazili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki tekovirimata.

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro jeter (na podlagi ocen A, B ali C po Child Pughu) niso opazili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki tekovirimata. Vendar je mogoče, da imajo bolniki s hudo okvaro jeter višje ravni nevezanega zdravila in presnovkov (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Pediatrični bolniki

Farmakokinetika tekovirimata pri pediatričnih bolnikih ni bila ocenjena. Priporočeni režim odmerjanja za otroke z najmanj 13 kg telesne mase naj bi na podlagi populacijskega farmakokinetičnega modeliranja in simulacijskega pristopa povzročil izpostavljenost tekovirimatu, ki je primerljiva s tisto pri odraslih, starih od 18 do 50 let.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V predkliničnih študijah so učinke opazili samo pri izpostavljenosti, ki je presejala največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

V predkliničnih študijah je bila varnost ocenjena v 28-dnevni študiji na miših in 3-mesečni študiji na opicah. Stopnja izpostavljenosti C_{max} , pri kateri v toksikoloških študijah ni bilo opaziti škodljivih učinkov, v primerjavi s C_{max} pri ljudeh pri priporočenem odmerku za ljudi ima varnostno mejo 23 na podlagi študij pri miših in 2,5 na podlagi študij pri opicah. Psi so občutljivejši za tekovirimat in pri tej vrsti so opravili študije po enkratnem odmerku ali večkratnih odmerkih. Šest ur po enkratnem odmerku 300 mg/kg je en pes doživel konvulzije (tonične in klonične), pri čemer je bila elektroencefalografija (EEG) skladna z aktivnostjo epileptičnih napadov. Ta odmerek pri psih povzroči približno 4-krat večjo največjo stopnjo C_{max} v primerjavi s tisto, doseženo pri ljudeh s priporočenim odmerkom za ljudi. Pri psih je bila stopnja, pri kateri ni opaziti škodljivih učinkov, 30 mg/kg, z varnostno mejo C_{max} 1 za priporočeni odmerek za ljudi.

Študij kancerogenosti s tekovirimatom niso opravili.

Tekovirimat ni bil genotoksičen pri testih *in vitro* ali *in vivo*.

V študiji plodnosti in zgodnjega embrionalnega razvoja pri miših niso opazili učinkov tekovirimata na plodnost samic pri izpostavljenosti tekovirimatu (AUC), približno 24-krat večji od izpostavljenosti ljudi pri priporočenem odmerku za ljudi. V študiji plodnosti in zgodnjega embrionalnega razvoja pri miših niso opazili biološko pomembnih učinkov tekovirimata na plodnost samcev ali samic pri izpostavljenosti tekovirimatu (AUC), približno 24-krat večji od izpostavljenosti ljudi pri priporočenem odmerku za ljudi.

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja so bile izvedene pri miših in kuncih. Na podlagi pilotnih študij je bil za dokončno študijo pri kuncih izbran največji odmerek 100 mg/kg, pri miših pa 1000 mg/kg. Pri kuncih pri odmerkih do 100 mg/kg/dan (0,4-kratna izpostavljenost ljudi pri priporočenem odmerku za ljudi) in pri miših pri odmerkih do 1000 mg/kg/dan (približno 23-kratna izpostavljenost ljudi pri priporočenem odmerku za ljudi) niso opazili embriofetalnih toksičnih učinkov.

Pri kuncih pri odmerkih do 100 mg/kg/dan (0,4-kratna izpostavljenost ljudi pri priporočenem odmerku za ljudi) niso opazili embriofetalnih toksičnih učinkov. Pri kuncih so pri odmerkih 100 mg/kg/dan odkrili toksične učinke pri samicah-materah, kar je vključevalo zmanjšanje telesne mase in umrljivost.

Razpoložljivi toksikološki podatki/podatki o varnosti, pridobljeni pri živalih, kažejo izločanje tekovirimata v mleko. Ko so v študiji laktacije peroralno dajali tekovirimat mišim na 10. ali 11. dan laktacije, so pri odmerkih do 1000 mg/kg/dan (6 in 24 ur po odmerjanju) opazili srednja razmerja med mlekom in plazmo do približno 0,8.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

hidrofobni koloidni silicijev dioksid
natrijev karmelozat, premreženi (E468)
hipromeloza (E464)
laktoza monohidrat
magnezijev stearat
mikrokristalna celuloza (E460)
natrijev lavrilsulfat (E487)

Ovoj kapsule

želatina
modro barvilo Brilliant blue FCF (E133)
eritrozín (E127)
sončno rumeno barvilo (E110)
titanov dioksid (E171)

Tiskarska barva

šelak (E904)
titanov dioksid (E171)
izopropilalkohol
amonijev hidroksid (E527)
butilalkohol
propilenglikol
simetikon

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let.

Odprte kapsule, pomešane s hrano ali tekočino, je treba zaužiti v 30 minutah (glejte poglavje 6.6).

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Za pogoje shranjevanja po mešanju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plastenke iz polietilena visoke gostote (HDPE) s polipropilensko zaporko, varno za otroke.
Velikost pakiranja 84 (2 plastenki po 42) trdih kapsul.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljen zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/21/1600/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V IZJEMNIH OKOLIŠČINAH**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V IZJEMNIH OKOLIŠČINAH

Ker gre za odobritev v izjemnih okoliščinah in ob upoštevanju člena 14(8) Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Neintervencijske študije po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom: <u>Specifična zahteva 1. SIGA-246-021: opazovalna terenska študija faze 4 za oceno varnosti in klinične koristi pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom</u>	Ob letni ponovni oceni in najpozneje 12 mesecev po zadnjem dajanju

Opis	Do datuma
<p data-bbox="199 190 1029 257"><u>TPOXX® (tekovirimat), po izpostavljenosti virusu variole in klinični diagnozi bolezni črnih koz</u></p> <p data-bbox="199 291 1061 414">Za nadaljnjo opredelitev učinkovitosti in varnosti tekovirimata pri zdravljenju črnih koz mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom ob izbruhu črnih koz izvesti odprto terensko študijo SIGA-246-021 in predložiti rezultate (skladno s protokolom).</p>	<p data-bbox="1101 190 1364 392">tekovirimata za zdravljenje črnih koz ali zadnjem zbiranju podatkov v primeru retrospektivnega zbiranja podatkov</p>

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

KARTONASTA ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Tecovirimat SIGA 200 mg trde kapsule
tekovirimat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 200 mg tekovirimata (v obliki monohidrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo in sončno rumeno barvilo (E110). Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

84 (2 plastenki po 42) trdih kapsul.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/21/1600/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Tekovirimat

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**PLASTENKA****1. IME ZDRAVILA**

Tecovirimat SIGA 200 mg kapsule
tekovirimat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 200 mg tekovirimata (v obliki monohidrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo in sončno rumeno barvilo (E110). Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

42 trdih kapsul.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/21/1600/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Tecovirimat SIGA 200 mg trde kapsule tekovirimat

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Tecovirimat SIGA in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Tecovirimat SIGA
3. Kako jemati zdravilo Tecovirimat SIGA
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Tecovirimat SIGA
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Tecovirimat SIGA in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Tecovirimat SIGA vsebuje učinkovino tekovirimat.

Zdravilo Tecovirimat SIGA se uporablja za zdravljenje virusnih okužb, kot so črne koze, opičje koze in kravje koze, pri odraslih in otrocih, ki tehtajo najmanj 13 kg.

Zdravilo Tecovirimat SIGA se uporablja tudi za zdravljenje zapletov pri cepljenju proti črnim kozam.

Tecovirimat SIGA deluje tako, da ustavi širjenje virusa. To telesu pomaga razviti zaščito pred virusom, dokler se vaše zdravstveno stanje ne izboljša.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Tecovirimat SIGA

Ne jemljite zdravila Tecovirimat SIGA

- če ste alergični na zdravilo Tecovirimat SIGA ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Tecovirimat SIGA se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če vaš imunski sistem ne deluje pravilno (imunska pomanjkljivost) ali jemljete zdravila, ki oslabijo imunski sistem (kot so kortikosteroidi v velikih odmerkih, imunosupresivi ali zdravila proti raku);

- če imate zmanjšano delovanje jeter ali ledvic.

Otroci s telesno maso, manjšo od 13 kg

To zdravilo se ne sme uporabljati pri otrocih, ki tehtajo manj kot 13 kg.

Druga zdravila in zdravilo Tecovirimat SIGA

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Če jemljete katero koli od naslednjih zdravil, o tem obvestite zdravnika.

- repaglinid (zdravilo za zdravljenje ravni sladkorja v krvi pri sladkorni bolezni)
- omeprazol, lansoprazol ali rabeprazol (uporabljajo se za zdravljenje razjed ali zgage)
- midazolam (zdravilo, ki se uporablja za uspavanje bolnikov pred kirurškim posegom)
- bupropion (zdravilo za zdravljenje depresije)
- atorvastatin (zdravilo za zdravljenje visoke ravni holesterola)
- flurbiprofen (zdravilo za lajšanje bolečine)
- metadon (zdravilo za lajšanje bolečine ali simptomov odtegnitve narkotikov)
- darunavir, maravirok ali rilpivirin (uporabljajo se za zdravljenje okužbe z virusom HIV)
- sildenafil, tadalafil ali vardenafil (uporabljajo se za zdravljenje erektilne disfunkcije)
- vorikonazol (zdravilo za zdravljenje glivičnih okužb)
- takrolimus (zdravilo, ki se uporablja za zaviranje imunskega sistema)

Jemanje zdravila Tecovirimat SIGA skupaj s katerim koli od naštetih zdravil lahko prepreči pravilno delovanje zdravil ali poslabša morebitne neželene učinke. Zdravnik vam bo morda moral predpisati drugo zdravilo ali prilagoditi odmerek zdravila, ki ga jemljete. Zgornji seznam ni celovit seznam zdravil, ki jih bo vaš zdravnik morda moral prilagoditi.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo. Uporaba zdravila Tecovirimat SIGA med nosečnostjo se odsvetuje.

Ni znano, ali se zdravilo Tecovirimat SIGA izloča v materino mleko. Med zdravljenjem s tem zdravilom dojenje ni priporočljivo. Če dojite ali nameravate dojiti, to povejte svojemu zdravniku, preden vzamete to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ne vozite in ne upravljajte strojev, če se počutite omotični.

Zdravilo Tecovirimat SIGA vsebuje laktozo in sončno rumeno barvilo (E110)

- Zdravilo Tecovirimat SIGA vsebuje laktozo. Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.
- To zdravilo vsebuje tudi sončno rumeno barvilo (E110), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

3. Kako jemati zdravilo Tecovirimat SIGA

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Odrasli in otroci, ki tehtajo najmanj 13 kg

Priporočeni odmerki so navedeni v spodnji preglednici.

Telesna masa	Odmerek
Od 13 kg do manj kot 25 kg	ena 200-mg kapsula zdravila Tecovirimat SIGA vsakih 12 ur, 14 dni (200 mg dvakrat na dan)
Od 25 kg do manj kot 40 kg	dve 200-mg kapsuli zdravila Tecovirimat SIGA vsakih 12 ur, 14 dni (400 mg dvakrat na dan)
40 kg in več	tri 200-mg kapsule zdravila Tecovirimat SIGA vsakih 12 ur, 14 dni (600 mg dvakrat na dan)

Način uporabe

Zdravilo Tecovirimat SIGA je treba vzeti v 30 minutah po obroku z zmerno vsebnostjo kalorij in maščob.

Odrasli in otroci, ki imajo težave pri požiranju kapsul

Bolnikom, ki ne morejo pogoltniti kapsul, lahko zdravnik priporoči, da odprejo trdo kapsulo in njeno vsebino zmešajo s 30 ml tekočine (npr. mleka ali čokoladnega mleka) ali mehke hrane (npr. jabolčne čežane ali jogurta).

Pred pripravo zdravila in po njej si umijte in posušite roke. Previdno odprite kapsulo, da se vsebina ne raztrese ali razprši v zrak. Kapsulo držite s kapico navzgor in nato kapico snemite s telesa kapsule. Za mešanje uporabite majhno posodo. Celotno vsebino kapsule zmešajte s 30 ml tekočine (npr. mleka) ali mehke hrane (npr. jogurta). Mešanico je treba zaužiti v 30 minutah po pripravi in v 30 minutah po obroku.

Priporočeni odmerki pri otrocih in odraslih ter navodila za pripravo so v spodnji preglednici.

Telesna masa	Odmerek tekovirimata	Količina tekočine ali mehke hrane	Število kapsul	Navodila za pripravo mešanice hrane in tekovirimata
Od 13 kg do manj kot 25 kg	200 mg	2 žlici	1 kapsula Tekovirimata	Celotno vsebino 1 kapsule Tekovirimata zmešajte z 2 žlicama tekočine ali mehke hrane.
Od 25 kg do manj kot 40 kg	400 mg	2 žlici	2 kapsuli Tekovirimata	Celotno vsebino 2 kapsul Tekovirimata zmešajte z 2 žlicama tekočine ali mehke hrane.
40 kg in več	600 ml	2 žlici	3 kapsule Tekovirimata	Celotno vsebino 3 kapsul Tekovirimata zmešajte z 2 žlicama tekočine ali mehke hrane.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Tecovirimat SIGA, kot bi smeli

Če ste vzeli preveč kapsul zdravila Tecovirimat SIGA, obvestite svojega zdravnika, da vas bo lahko spremljal glede morebitnih znakov ali simptomov neželenih učinkov.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Tecovirimat SIGA

Če pozabite vzeti odmerek, ga izpustite in nadaljujte z naslednjim načrtovanim odmerkom. Ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadomestili izpuščen odmerek.

Če prenehate jemati zdravilo Tecovirimat SIGA, se lahko vaši simptomi ponovijo ali poslabšajo.

Ne prenehajte jemati zdravila Tecovirimat SIGA, preden zaključite krog zdravljenja ali ne da bi se o tem pogovorili z zdravnikom ali farmacevtom.

Če bruha te po jemanju zdravila Tecovirimat SIGA

Če bruha te v 30 minutah po jemanju zdravila Tecovirimat SIGA, lahko takoj vzamete še en odmerek. Če bruha te več kot 30 minut po jemanju zdravila Tecovirimat SIGA, ne vzemite drugega odmerka in nadaljujete z naslednjim načrtovanim odmerkom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- glavobol

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri manj kot 1 od 10 bolnikov)

- omotica
- slabost (siljenje na bruhanje) ali bruhanje
- driska
- bolečine v trebuhu

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- zmanjšan apetit
- zvišana raven jetrnih encimov
- depresija ali tesnoba
- razdražljivost
- depresija
- panični napadi
- migrena
- občutek utrujenosti ali zaspanosti ali nezmožnost spanja
- nezmožnost koncentracije ali poslabšanje pozornosti
- motnje okušanja
- mravljinčenje ali otrplost dlani, stopal ali ust
- bolečine v ustih
- zaprtost
- vetrovi
- prebavne motnje ali težave z želodcem
- neprijeten občutek v trebuhu ali otekel trebuh
- suha usta
- suhe ali razpokane ustnice
- razjede v ustih
- spahovanje ali riganje
- zgaga
- srbenje ali izpuščaj (koprivnica)
- bolečine v sklepih in togi sklepi
- zvišana telesna temperatura
- mraženje
- splošno slabo počutje
- bolečina
- žeja

- Če opravite preiskavo električne aktivnosti možganov, imenovano elektroencefalogram, lahko pokaže nenormalne odčitke električne aktivnosti možganov.
- Če opravite preiskavo krvi, lahko pokaže, da imate manjše število rdečih krvnih celic ali belih krvnih celic ali krvnih ploščic od običajnega.
- pospešen srčni utrip (tahikardija) ali nereden srčni utrip

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Tecovirimat SIGA

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na platenki poleg oznake „EXP“. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da je kapsula prelomljena ali kakor koli poškodovana.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Tecovirimat SIGA

- Učinkovina je tekovirimat monohidrat v količini, ki ustreza 200 mg tekovirimata.
- Druge sestavine zdravila so:
Jedro kapsule: koloidni silicijev dioksid, natrijev karmelozat, premreženi (E468), hipromeloza (E464), laktoza monohidrat, magnezijev stearat, mikrokristalna celuloza (E460) in natrijev lavrilsulfat (E487).
Ovoj kapsule: želatina, bleščeče modro barvilo FCF (E133), eritrozin (E127), sončno rumeno barvilo (E110) in titanov dioksid (E171).
Tiskarska barva: šelak (E904), titanov dioksid (E171), izopropilalkohol, amonijev hidroksoid (E527), butilalkohol, propilenglikol in simetikon.

Izgled zdravila Tecovirimat SIGA in vsebina pakiranja

- Zdravilo Tecovirimat SIGA je v obliki oranžnih in črnih kapsul, ki imajo natisa „SIGA®“ in „ST-246“ v beli barvi. Kapsule so dolge 21,7 milimetra in imajo premer 7,64 milimetra.
- Zdravilo Tecovirimat SIGA je na voljo v pakiranju, ki vsebuje 84 (2 platenki po 42) kapsul.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v „izjemnih okoliščinah“. To pomeni, da iz etičnih razlogov ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o zdravilu. Evropska agencija za zdravila bo vsako leto ponovno pregledala vse nove podatke o tem zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljeno navodilo za uporabo.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA IV

**SKLEPNE UGOTOVITVE O PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
V IZJEMNIH OKOLIŠČINAH, KI JIH JE PREDSTAVILA EVROPSKA AGENCIJA ZA
ZDRAVILA**

Sklepne ugotovitve, ki jih je predstavila Evropska agencija za zdravila, o:

- **pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom v izjemnih okoliščinah**

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) po obravnavi vloge meni, da je razmerje med tveganji in koristmi ugodno, da lahko priporoči izdajo dovoljenja za promet z zdravilom v izjemnih okoliščinah, kot je podrobneje razloženo v evropskem javnem poročilu o oceni zdravila.