

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tecovirimat SIGA 200 mg hårde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver hård kapsel indeholder tecovirimatmonohydrat svarende til 200 mg tecovirimat.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Hver kapsel indeholder 31,5 mg lactose (som monohydrat) og 0,41 mg Sunset Yellow (E 110).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel (kapsel)

Uigennemsigtige gelatinekapsler med orange kerne og sort hætte indeholdende et hvidt til offwhite pulver. På kapselkernen er der påtrykt "SIGA" og SIGA-logoet (en buet trekant med bogstaver indeni) efterfulgt af "®" i hvid farve. Hætten er påtrykt "ST-246®" i hvid farve. Kapslerne er 21,7 millimeter lange og 7,64 millimeter i diameter.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Tecovirimat SIGA er indiceret til behandling af følgende virusinfektioner hos voksne og børn med en legemsvægt på mindst 13 kg:

- o Kopper
- o Mpox
- o Kokopper

Tecovirimat SIGA er desuden indiceret til behandling af komplikationer som følge af replikation af vacciniavirus efter vaccination mod kopper hos voksne og børn med en legemsvægt på mindst 13 kg (se pkt. 4.4 og 5.1).

Tecovirimat SIGA skal anvendes i overensstemmelse med de officielle anbefalinger.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Behandling med tecovirimat skal initieres snarest muligt efter diagnosen (se pkt. 4.1).

Voksne og børn, der vejer mindst 13 kg

De anbefalede doser er anført i tabel 1.

Tabel 1: Anbefalet dosis efter legemsvægt

Legemsvægt	Dosering	Antal kapsler
13 kg til under 25 kg	200 mg hver 12. time i 14 dage	En Tecovirimat 200 mg-kapsel
25 kg til under 40 kg	400 mg hver 12. time i 14 dage	To Tecovirimat 200 mg-kapsler
40 kg til under 120 kg	600 mg hver 12. time i 14 dage	Tre Tecovirimat 200 mg-kapsler
120 kg og derover	600 mg hver 8. time i 14 dage	Tre Tecovirimat 200 mg-kapsler

Genbehandling i tilfælde af opkastning

Hvis opkastning forekommer inden for 30 minutter efter indtagelse af tecovirimat hårde kapsler, skal der straks administreres en ny dosis. Hvis opkastning forekommer mere end 30 minutter efter indtagelse af tecovirimat hårde kapsler, må der ikke gives yderligere doser, og doseringen skal genoptages som normalt efter 12 timer.

Specielle populationer

Ældre

Justering af dosis er ikke nødvendigt (se pkt. 5.2).

Svækket nyrefunktion

Justering af dosis er ikke nødvendigt (se pkt. 5.2).

Svækket leverfunktion

Justering af dosis er ikke nødvendigt (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Tecovirimat bør ikke gives til børn med en legemsvægt på under 13 kg. Der er ikke fastlagt nogen anbefalinger til dosering.

Administration

Oral anvendelse.

Tecovirimat hårde kapsler skal tages inden for 30 minutter efter et måltid med et moderat til højt indhold af fedt (se pkt. 5.2).

Hvis patienten ikke kan synke Tecovirimat hårde kapsler, kan kapslerne åbnes, og indholdet kan blandes med cirka 30 ml væske (fx mælk) eller blød mad (fx yoghurt) og synkes inden for 30 minutter efter måltidets afslutning (se pkt. 5.2 og 6.3).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Samtidig administration af andre lægemidler

Samtidig administration af repaglinid og tecovirimat kan medføre let til moderat hypoglykæmi (se pkt. 4.5). Blodglukose og hypoglykæmiske symptomer bør monitoreres ved samtidig administration af tecovirimat og repaglinid.

Samtidig administration af midazolam og tecovirimat kan reducere midazolams virkning (se pkt. 4.5). Midazolams virkning bør monitoreres ved samtidig administration af tecovirimat og midazolam.

Svækket nyrefunktion

Tecovirimat skal anvendes med forsigtighed til patienter med alvorlig nyresvækkelse, da der kun findes begrænsede kliniske data fra denne population, og der kan observeres højere niveauer af ubundet lægemiddel og metabolitter (se pkt. 4.2 og 5.2).

Svækket leverfunktion

Tecovirimat skal anvendes med forsigtighed til patienter med alvorlig leversvækkelse, da der kun findes begrænsede kliniske data fra denne population, og der kan observeres højere niveauer af ubundet lægemiddel og metabolitter (se pkt. 4.2 og 5.2).

Immunkompromitteret population

Tecovirimats sikkerhed og virkning er ikke undersøgt hos immunkompromitterede personer. Non-kliniske studier med dyremodeller indikerer, at tecovirimat kan have nedsat virkning hos immunkompromitterede personer. (Se pkt. 5.1).

Hjælpesoffer

Dette lægemiddel indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Dette lægemiddel indeholder Sunset Yellow (E 110). Det kan medføre allergiske reaktioner.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Andre lægemidlers virkning på tecovirimat

Tecovirimat er et substrat af UGT1A1, 1A3 og 1A4. Samtidig administration af tecovirimat og kraftige hæmmere eller induktorer af disse UGT'er forventes ikke at have nogen klinisk betydningsfuld virkning på koncentrationerne af tecovirimat.

Tecovirimats virkning på andre lægemidler

Tecovirimat og dets M4-metabolit er induktorer af cytochrom P450 (CYP)3A samt CYP2B6. Samtidig administration af tecovirimat kan forårsage reducerede plasmaniveauer af substrater, som er følsomme over for CYP3A4 eller CYP2B6, og potentielt føre til nedsatte effekter. Monitorering tilrådes ved samtidig administration af tecovirimat og substrater af CYP3A4 og CYP2B6, som har smalle terapeutiske margener. Tabel 2 viser nogle eksempler.

Tecovirimat er en svag hæmmer af CYP2C8 og CYP2C19. Samtidig administration af tecovirimat kan forårsage forhøjede plasmaniveauer af følsomme substrater af CYP2C8 eller CYP2C19 og potentielt føre til flere bivirkninger. Monitorering tilrådes ved samtidig administration af tecovirimat og substrater af CYP2C8 og CYP2C19, som har smalle terapeutiske margener. Tabel 2 viser nogle eksempler.

Tabel 2: Interaktioner med andre lægemidler og dosisanbefalinger

Lægemiddel inddelt efter behandlingsområde ^a	Virkning på lægemiddelniveauer. Gennemsnitlig procentvis ændring i AUC, C _{max}	Anbefaling ved samtidig administration med Tecovirimat
Antidepressiva		
Bupropion ^a (150 mg)	Nedsat bupropion AUC: ↓ 15 %	Intet behov for justering af dosis. Bupropions virkning bør monitoreres.

	C _{max} : ↓ 14 %	
Antidiabetika		
Repaglinid ^a (2 mg)	Repaglinid: AUC: ↑ 27 % C _{max} : ↑ 27 %	Tecovirimat er en svag hæmmer af CYP2C8 og medførte en stigning i plasmakoncentrationerne af repaglinid. Samtidig administration af repaglinid og tecovirimat kan medføre let til moderat hypoglykæmi. Blodglukose og hypoglykæmiske symptomer bør monitoreres hos patienterne ved samtidig administration af tecovirimat og repaglinid.
Antimykotika		
Voriconazol	Der er ikke udført interaktionsstudier. Forventet AUC: ↑ C _{max} : ↑	En risiko for stigninger i plasmakoncentrationerne af voriconazol kan ikke udelukkes (substrat af CYP2C19). Kombinationen af tecovirimat og voriconazol skal anvendes med forsigtighed.
Antivirale midler – non-nukleoside reverse transkriptasehæmmere		
Rilpivirin	Der er ikke udført interaktionsstudier. Forventet AUC: ↓ C _{max} : ↓	En risiko for fald i plasmakoncentrationerne af rilpivirin kan ikke udelukkes (substrat af CYP3A4). Kombinationen af tecovirimat og rilpivirin skal anvendes med forsigtighed.
CCR5-antagonister		
Maraviroc	Der er ikke udført interaktionsstudier. Forventet AUC: ↓ C _{max} : ↓	En risiko for fald i plasmakoncentrationerne af maraviroc kan ikke udelukkes (substrat af CYP3A4). Kombinationen af tecovirimat og maraviroc skal anvendes med forsigtighed.
CNS-depressiva:		
Midazolam ^a (2 mg)	Midazolam: AUC: ↓ 32 % C _{max} : ↓ 39 %	Tecovirimat er en svag induktor af CYP3A4 og medførte et fald i plasmakoncentrationerne af midazolam. Midazolams virkning bør monitoreres, og dosis justeres efter behov.
HMG CO-A-reduktasehæmmere		
Atorvastatin	Der er ikke udført interaktionsstudier. Forventet AUC: ↓ C _{max} : ↓	En risiko for fald i plasmakoncentrationerne af atorvastatin kan ikke udelukkes (substrat af CYP3A4). Kombinationen af tecovirimat og atorvastatin skal anvendes med forsigtighed.
Immunsuppressiva		
Tacrolimus	Der er ikke udført interaktionsstudier. Forventet AUC: ↓ C _{max} : ↓	En risiko for fald i plasmakoncentrationerne af tacrolimus kan ikke udelukkes (substrat af CYP3A4). Kombinationen af tecovirimat og tacrolimus skal anvendes med forsigtighed.
Narkotiske analgetika		

Methadon	Der er ikke udført interaktionsstudier. Forventet AUC: ↓ C _{max} : ↓	En risiko for fald i plasmakoncentrationerne af methadon kan ikke udelukkes (substrat af CYP2B6). Kombinationen af tecovirimat og methadon skal anvendes med forsigtighed.
Non-steroide antiinflammatoriske stoffer		
Flurbiprofen ^a (50 mg)	Flurbiprofen: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Intet behov for justering af dosis.
PHOSPHODIESTERASE TYPE 5-HÆMMERE (PDE-5-HÆMMERE)		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Der er ikke udført interaktionsstudier. Forventet AUC: ↓ C _{max} : ↓	En risiko for fald i plasmakoncentrationerne af PDE-5-hæmmere kan ikke udelukkes (substrat af CYP3A4). Kombinationen af tecovirimat og PDE-5-hæmmere skal anvendes med forsigtighed.
Proteasehæmmere		
Darunavir	Der er ikke udført interaktionsstudier. Forventet AUC: ↓ C _{max} : ↓	En risiko for fald i plasmakoncentrationerne af darunavir kan ikke udelukkes (substrat af CYP3A4). Kombinationen af tecovirimat og darunavir skal anvendes med forsigtighed.
Protonpumpehæmmere:		
Omeprazol ^a (20 mg)	Omeprazol AUC: ↑ 73 % C _{max} : ↑ 83 %	Tecovirimat er en svag hæmmer af CYP2C19 og medførte stigning i plasmakoncentrationerne af omeprazol. Kombinationen af tecovirimat og protonpumpehæmmere skal anvendes med forsigtighed.
Lansoprazol Rabeprazol	Der er ikke udført interaktionsstudier. Forventet AUC: ↑ C _{max} : ↑	

^a Disse interaktioner er undersøgt på raske voksne for at evaluere virkningen af gentagne doser tecovirimat 600 mg to gange dagligt på probesubstraters farmakokinetik ved enkeltdoser.

Vacciner

Der er ikke udført studier af vaccine-lægemiddel-interaktioner hos mennesker. Nogle dyreforsøg har vist, at samtidig administration af tecovirimat og levende koppervaccine (vacciniavirus) kan mindske vaccins immunrespons.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af tecovirimat til gravide kvinder.
Data fra dyreforsøg er utilstrækkelige hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).
Tecovirimat bør ikke anvendes under graviditeten.

Amning

Det er ukendt, om tecovirimat/metabolitter udskilles i human mælk.
 De tilgængelige toksikologiske data/sikkerhedsdata fra dyreforsøg viser, at tecovirimat udskilles i mælk (se pkt. 5.3).
 En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.
 Amning skal ophøre under behandling med tecovirimat.

Fertilitet

Tecovirimats virkninger på fertiliteten hos mennesker er ikke undersøgt.
 Tecovirimat medførte forringet fertilitet på grund af testikeltoksicitet hos hanmus (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Tecovirimat påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienterne skal informeres om, at der kan forekomme svimmelhed, og advares mod at føre motorkøretøj og betjene maskiner, indtil de ved, hvordan tecovirimat vil påvirke dem.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigst indberettede lægemiddelbivirkninger var hovedpine (12,3 %) og kvalme (4,5 %).

Bivirkningstabel

Bivirkningerne er inddelt efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppighederne defineres som: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $<1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $<1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $<1/1.000$), meget sjælden ($<1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 3: Hyppigheden af bivirkninger i kliniske forsøg, inddelt efter systemorganklasse

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Blod og lymfesystem			Nedsat hæmatokrit Nedsat hæmoglobin Leukopeni Trombocytopeni
Metabolisme og ernæring			Nedsat appetit
Lever og galdeveje			Forhøjede LFT
Psykiske forstyrrelser			Angst Depression Dysfori Irritabilitet Panikangst
Nervesystemet	Hovedpine	Svimmelhed	Opmærksomhedsforstyrrelse Dysgeusi Unormalt elektroencefalogram Insomni Migræne Somnolens Paræstesi
Hjerte			Øget hjerterefrekvens Palpitationer

Luftveje, thorax og mediastinum			Orofaryngeale smerter
Mave-tarm-kanalen		Smerter i øvre abdomen Abdominalt ubehag Diarré Kvalme Opkastning	Abdominal distention Aftøs ulcer Sprukne læber Obstipation Mundtørhed Dyspepsi Opstød Flatulens Gastroøsofageal refluks sygdom Afføring sjældent Oral paræstesi
Hud og subkutane væv			Palperbar purpura Generaliseret pruritus Udslæt Kløende udslæt
Knogler, led, muskler og bindevæv			Artralgi Osteoarthritis
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet			Kulderystelser Fatigue Nervøsitet Utilpashed Smerter Pyreksi Tørst

Pædiatrisk population

Tecovirimat er ikke blevet undersøgt i den pædiatriske population.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

I tilfælde af overdosering skal patienterne monitoreres for eventuelle tegn eller symptomer på bivirkninger. Tecovirimat fjernes ikke i væsentlig grad ved hæmodialyse hos overdoserede patienter.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antivirale lægemidler til systemisk anvendelse, andre antivirale lægemidler, ATC-kode: J05AX24.

Virkningsmekanisme

Tecovirimat hæmmer aktiviteten af orthopoxvirus VP37-proteinet, som er kodet med et stærkt konserveret gen hos alle medlemmer af orthopoxvirus-slægten. Tecovirimat blokerer for VP37's interaktion med cellulær Rab9 GTPase og TIP47, der forhindrer dannelse af udgangskompetente,

indsvøbte virioner, som er nødvendige for celle til celle-disseminering og langtrækkende disseminering af virusset.

Aktivitet i cellekultur

I analyser af cellekulturer var de effektive koncentrationer af tecovirimat, som medførte et fald på 50 % i virusinduceret cytopatisk effekt (EC_{50}), 0,016-0,067 μ M, 0,014-0,039 μ M, 0,015 μ M og 0,009 μ M for henholdsvis koppper, mpox, kaninkopper og vacciniavirusser.

Resistens

Der findes ingen kendte tilfælde af naturligt forekommende tecovirimat-resistente orthopoxvirusser, selvom der kan udvikles resistens over for tecovirimat under præparatvalget. Tecovirimat har en relativt lav resistensbarriere, og visse aminosyreerstatninger i mål-VP37-proteinet kan give store fald i tecovirimats antivirale aktivitet. Muligheden for resistens over for tecovirimat bør overvejes hos patienter, der enten ikke reagerer på behandling, eller som udvikler genopblussen af sygdommen efter en indledende periode med respons.

Non-klinisk virkning

Der er udført effektstudier på cynomolgusmakakaber inficeret med mpox-virus og på New Zealand White (NZW)-kaniner inficeret med kaninkoppervirus. Det primære effektendepunkt for disse studier var overlevelse. I forsøg med non-humane primater fik cynomolgusmakakaber intravenøse, letale challenge-doser på 5×10^7 plakdannende enheder af mpox-virus. Tecovirimat blev administreret oralt én gang dagligt i et dosisniveau på 10 mg/kg i 14 dage med start på dag 4, 5 eller 6 efter challenge. I forsøg med kaniner fik NZW-kaniner intradermale, letale challenge-doser på 1.000 plakdannende enheder af kaninkoppervirus. Tecovirimat blev administreret oralt én gang dagligt i 14 dage i et dosisniveau på 40 mg/kg med start på dag 4 efter challenge. Hensigten med valget af doseringstidspunkt i disse forsøg var at vurdere effekten, når behandlingen blev initieret, efter at dyrene havde udviklet kliniske tegn på sygdom, specifikt dermale kopperlæsioner hos cynomolgusmakakaberne og feber hos kaninerne. De kliniske tegn på sygdom var tydelige hos nogle dyr på dag 2-3 efter challenge og hos alle dyr inden dag 4 efter challenge. Overlevelse blev overvåget i 3-6 gange den gennemsnitlige tid indtil død for ubehandlede dyr i hver model.

Behandling med tecovirimat i 14 dage medførte en statistisk signifikant forbedring i overlevelsen i forhold til placebo, undtagen ved administration til cynomolgusmakakaber med start på dag 6 efter challenge (tabel 4).

Tabel 4: Overlevelsesserater i forsøg med tecovirimat-behandling til cynomolgus-makakaber og NZW-kaniner, der udviser kliniske tegn på orthopoxvirus-sygdom

	Behandlings start ^a	Overlevelsesprocent (antal overlevende/n)		p-værdi ^b	Forskel i overlevelsesrate ^c (95 % CI) ^d
		Placebo	Tecovirimat		
Cynomolgus-makakaber					
Forsøg 1	Dag 4	0% (0/7)	80% (4/5)	0,0038	80% (20,8%, 99,5%)
Forsøg 2	Dag 4	0% (0/6)	100% (6/6)	0,0002	100% (47,1%, 100%)
Forsøg 3	Dag 4	0 % (0/3)	83% (5/6)	0,0151	83% (7,5%, 99,6%)
	Dag 5		83% (5/6)	0,0151	83% (7,5%, 99,6%)
	Dag 6		50% (3/6)	0,1231	50% (-28,3%, 90,2%)
NZW-kaniner					
Forsøg 4	Dag 4	0% (0/10)	90% (9/10)	< 0,0001	90% (50,3%, 99,8%)
Forsøg 5	Dag 4	IR ^e	88% (7/8)	IR	IR

^a Dag efter challenge, hvor tecovirimat-behandling blev initieret.

^b p-værdien er fra en 1-sidet Boschloo-test (med Berger-Boos-modifikation af gamma =

0,000001), sammenlignet med placebo.

^c Overlevelsesprocenten blandt tecovirimat-behandlede dyr minus overlevelsesprocenten blandt placebobehandlede dyr.

^d Eksakt 95 % konfidensinterval baseret på scorestatistik for forskel i overlevelsesrater

^e Der var ingen placebokontrolgruppe i dette forsøg.

FORKORTELSER: IR = ikke relevant

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

De farmakokinetiske/farmakodynamiske modeller af non-humane primater (NHP) og kaniner blev udviklet for at fastlægge forholdet eksponering/respons mellem tecovirimat-behandling og overlevelse. Efterfølgende blev der valgt en dosis og et regimen til mennesker, så det gav eksponeringer større end dem, der er forbundet med den fuldt ud effektive dosis hos dyr. En analyse af farmakokinetiske/farmakodynamiske modeller indikerer, at C_{min} og AUC er de mest prædiktive farmakokinetiske parametre for lægemiddeleffekt.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med tecovirimat i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med orthopoxvirus-sygdom (kopper, mpox, kokopper og vaccinia) (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Dette lægemiddel er godkendt under ”særlige vilkår”. Det betyder, at det af etiske grunde ikke har været muligt at indhente fuldstændige oplysninger om lægemidlet. Det Europæiske Lægemiddelagentur vil hvert år vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Tecovirimat når de maksimale plasmakoncentrationer 4-6 timer efter oral administration sammen med mad.

Lægemiddeleksponeringen (AUC) blev forhøjet med 39 %, da tecovirimat blev administreret sammen med et måltid med moderat indhold af fedt og kalorier (~ 600 kalorier og ~ 25 gram fedt) sammenlignet med administration af tecovirimat i fastende tilstand.

Fordeling

Tecovirimat bindes med 77,3-82,2 % til humane plasmaproteiner. Efter en enkelt dosis på 600 mg [14 C]-tecovirimat til raske personer var koncentrationerne af samlet radioaktivitet på alle tidspunkter lavere i fuldblod end i plasma med forholdet fuldblod til plasma inden for intervallet 0,62-0,90 på tværs af alle tidspunkter. Tecovirimat har en høj fordelingsvolumen (1356 l).

Biotransformation

Baseret på humane studier metaboliseres tecovirimat og danner metabolitterne 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) samt TFMBA (4 [trifluoromethyl] benzoesyre). Ingen af metabolitterne er farmakologisk aktive.

Tecovirimat er et substrat af UGT1A1 og UGT1A4. I urin var primært tecovirimat-glukuronidkonjugat og M4-glukuronidkonjugat de mest talrige bestanddele, som udgjorde henholdsvis 24,4 % og 30,3 % gennemsnitligt af en dosis. Ingen af glukuronidkonjugaterne blev dog anset for at være en afgørende metabolit i plasma.

Elimination

Efter en enkelt dosis [^{14}C]-tecovirimat til raske personer blev cirka 95 % af [^{14}C]-radioaktiviteten udskilt i urin og fæces i perioden på 192 timer efter dosering, hvoraf cirka 73 % af den administrerede [^{14}C]-radioaktivitet blev udskilt i urin, og 23 % blev udskilt i fæces. Det indikerer, at nyrerne er den vigtigste udskillelsesvej. Udskillelsen af modersubstansen via nyrerne var minimal og udgjorde mindre end 0,02 %. Størstedelen af det lægemiddel, som udskilles via nyrerne, er i glukuronideret form. I fæces bestod udskillelsen fortrinsvis af uændret tecovirimat. Tecovirimats terminale halveringstid i plasma var 19,3 timer.

Linearitet/non-linearitet

Tecovirimat udviser lineær farmakokinetik inden for et dosisinterval på 100-600 mg.

Specielle populationer

Baseret på alder, køn eller etnisk oprindelse blev der ikke observeret nogen klinisk signifikante forskelle i tecovirimats farmakokinetik hos raske personer.

Nedsat nyrefunktion

Der blev ikke observeret nogen klinisk signifikante forskelle i tecovirimats farmakokinetik hos personer med nedsat nyrefunktion (baseret på estimeret GFR).

Nedsat leverfunktion

Der blev ikke observeret nogen klinisk signifikante forskelle i tecovirimats farmakokinetik hos personer med let, moderat eller svært nedsat leverfunktion (baseret på Child-Pugh-score A, B eller C). Det er dog muligt, at patienter med svært nedsat leverfunktion kan have højere niveauer af ubundet lægemiddel og metabolitter (se pkt. 4.2 og 5.2).

Pædiatriske patienter

Tecovirimats farmakokinetik er ikke blevet undersøgt hos pædiatriske patienter. Det anbefalede doseringsregimen til pædiatriske patienter på mindst 13 kg legemsvægt forventes at give tecovirimat-eksponeringer, som er sammenlignelige med eksponeringerne hos voksne personer i alderen 18-50 år, baseret på en farmakokinetisk populationsmodel og simuleringmetode.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

I non-kliniske studier blev der kun iagttaget virkninger ved doser, der anses for at overstige den maksimale humane eksponering. Disse virkninger vurderes derfor at være af ringe klinisk relevans.

Den non-kliniske sikkerhed blev evalueret i studier på 28 dage og 3 måneder på henholdsvis mus og aber. Sammenlignet med $C_{\max}$ hos mennesker i den anbefalede humane dosis har $C_{\max}$ -eksponeringerne i toksikologistudierne ved niveauet uden observerede bivirkninger en sikkerhedsmargen på 23 baseret på mus og 2,5 baseret på aber. Hunde er en art, som er mere følsom over for tecovirimat. De blev testet efter en enkelt dosis eller gentagne doser. Seks timer efter en enkelt dosis på 300 mg/kg fik en hund krampeanfald (toniske og kloniske), hvor elektroencefalografien (EEG) stemte overens med krampeaktiviteten. Denne dosis gav et $C_{\max}$ hos hunde, som var cirka 4 gange højere end det højeste $C_{\max}$ hos mennesker i den anbefalede humane dosis. Hos hunde blev niveauet uden observerede bivirkninger fastlagt til at være 30 mg/kg med en sikkerhedsmargen for $C_{\max}$ i den anbefalede humane dosis på 1.

Der er ikke udført undersøgelser af tecovirimats karcinogenicitet.

Tecovirimat var ikke genotoksisk i assays *in vitro* eller *in vivo*.

I et studie af fertiliteten og den tidlige udvikling af embryoet hos mus blev der ikke observeret nogen virkninger af tecovirimat på hunnernes fertilitet ved tecovirimat-eksponeringer (AUC), som var cirka 24 gange højere end den humane eksponering i den anbefalede humane dosering. I et studie af fertiliteten og den tidlige udvikling af embryoet hos mus blev der ikke observeret nogen biologisk relevante virkninger af tecovirimat på hannernes eller hunnernes fertilitet ved tecovirimat-eksponeringer (AUC), som var cirka 24 gange højere end den humane eksponering i den anbefalede humane dosering.

Der er udført studier af reproduktionstoksiciteten hos mus og kaniner. Baseret på pilotstudier var den højeste dosis, som blev valgt til det endelige studie, 100 mg/kg til kaniner og 1.000 mg/kg til mus. Der blev ikke observeret nogen embryoføtale toksiciteter hos kaniner i doser på op til 100 mg/kg/dag (0,4 gange den humane eksponering i den anbefalede humane dosis), og der blev ikke observeret nogen embryoføtale toksiciteter hos mus i doser på op til 1.000 mg/kg/dag (cirka 23 gange den humane eksponering i den anbefalede humane dosis).

Der blev ikke observeret nogen embryoføtale toksiciteter hos kaniner i doser på op til 100 mg/kg/dag (0,4 gange den humane eksponering i den anbefalede humane dosis). Der blev påvist maternal toksicitet hos kaniner ved 100 mg/kg/dag, hvilket omfattede nedsat kropsvægt og mortalitet.

De tilgængelige toksikologiske data/sikkerhedsdata fra dyreforsøg viser, at tecovirimat udskilles i mælk. I et laktationsstudie ved doser på op til 1.000 mg/kg/dag blev der observeret gennemsnitlige mælk til plasma-forhold af tecovirimat på op til cirka 0,8 ved observation 6 og 24 timer efter dosering ved oral administration til mus på laktationsdag 10 eller 11.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Kapselindhold

Silica, kolloid vandfri
Croscarmellose (E 468)
Hydroxypropylmethylcellulose (E 464)
Lactosemonohydrat
Magnesiumstearat
Mikrokrystallinsk cellulose (E 460)
Natriumlaurylsulfat (E 487)

Kapselskal

Gelatine
Brilliant Blue FCF (E 133)
Erythrosin (E 127)
Sunset Yellow (E 110)
Titandioxid (E 171)

Prægeblæk

Shellak (E 904)
Titandioxid (E 171)
Isopropylalkohol
Ammoniumhydroxid (E 527)
Butylalkohol
Propylenglycol
Simeticon

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

5 år.

Kapsler, som har været åbnet og blandet med mad eller væsker, skal bruges inden for 30 minutter (se pkt. 6.6).

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter opblanding af lægemidlet, (se pkt. 6.3).

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

HDPE-flasker (high-density polyethylene) med børnesikret låg af polypropylen.

Pakningsstørrelser med 84 (2 flasker à 42) hårde kapsler.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

SIGA Technologies Netherlands B.V.

Prinsenhil 29,

Breda 4825 AX,

Holland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/21/1600/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 6 JAN 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**
- E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE
FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF
MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER
GODKENDT UNDER SÆRLIGE VILKÅR**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER SÆRLIGE VILKÅR

Dette er en godkendelse under særlige vilkår, og i henhold til artikel 14, stk. 8, i forordning (EF) nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
SOB 1: For yderligere at karakterisere tecovirimats effekt og sikkerhed til behandling af kopper, bør indehaveren af markedsføringstilladelsen indsende resultaterne af det følgende ublindede kontrollerede fase 4-studie ved forekomsten af et koppeudbrud (i henhold til protokollen): Et ublindt, randomiseret, kontrolleret fase 4-multicenterstudie til at evaluere effekt og sikkerhed af Brincidofovir, Tecovirimat og Brincidofovir plus Tecovirimat til behandling af kopper hos voksne og pædiatriske deltagere.	Årligt (med årlig revurdering) og senest 12 måneder efter sidste administration af tecovirimat til behandling af kopper
SOB 2: For at sikre tilstrækkelig overvågning af sikkerhed og effekt af Tecovirimat til behandlingen af virusinfektioner med kopper, Mpox og kokopper samt komplikationer som følge af replikation af vaccinevirus efter vaccination mod kopper hos voksne og børn med en kropsvægt på mindst 13 kg skal indehaveren af markedsføringstilladelsen give årlige opdateringer om enhver ny information vedrørende sikkerhed og effekt af Tecovirimat.	Årligt (med årlig revurdering)

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tecovirimat SIGA 200 mg hårde kapsler
tecovirimat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 200 mg tecovirimat (som monohydrat)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose og Sunset Yellow (E 110). Indlægssedlen indeholder mere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

84 (2 flasker à 42) hårde kapsler.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 25 °C
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/21/1600/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Tecovirimat

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**FLASKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tecovirimat SIGA 200 mg kapsler
tecovirimat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder 200 mg tecovirimat (som monohydrat)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose og Sunset Yellow (E 110). Indlægssedlen indeholder mere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

42 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 25 °C
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/21/1600/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT****17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE****18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Tecovirimat SIGA 200 mg hårde kapsler tecovirimat

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Tecovirimat SIGA
3. Sådan skal du tage Tecovirimat SIGA
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Tecovirimat SIGA indeholder det aktive stof tecovirimat.

Tecovirimat SIGA bruges til behandling af virusinfektioner såsom kopper, mpox-sygdom og kokopper hos voksne og børn, der vejer mindst 13 kg.

Tecovirimat SIGA bruges også til behandling af komplikationer efter koppervacciner.

Tecovirimat SIGA virker ved at forhindre virussen i at sprede sig. Det vil hjælpe din egen krop med at danne beskyttelse mod virussen, indtil du har det bedre.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Tecovirimat SIGA

Tag ikke Tecovirimat SIGA

- hvis du er allergisk over for tecovirimat eller et af de øvrige indholdsstoffer i Tecovirimat SIGA (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Tecovirimat SIGA.

- Hvis dit immunsystem ikke fungerer ordentligt (immunodefekt), eller du tager medicin, som svækker immunsystemet (for eksempel høje doser kortikosteroider, immunundertrykkende lægemidler eller kræftmedicin).
- Hvis du har nedsat lever- eller nyrefunktion.

Børn, der vejer under 13 kg

Dette lægemiddel bør ikke gives til børn, der vejer under 13 kg.

Brug af anden medicin sammen med Tecovirimat SIGA

Fortæl lægen, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. Fortæl det til lægen, hvis du bruger et eller flere af nedenstående lægemidler:

- repaglinid (bruges til regulering af blodsukkerniveauerne, hvis man har diabetes)
- omeprazol, lansoprazol eller rabeprazol (bruges til behandling af mavesår eller halsbrand)
- midazolam (bruges til bedøvelse inden en operation)
- bupropion (bruges til behandling af depression)
- atorvastatin (bruges til behandling af forhøjet kolesteroltal)
- flurbiprofen (bruges til behandling af smerter)
- methadon (bruges til behandling af smerter eller abstinenser efter narkotika)
- darunavir, maraviroc eller rilpivirine (bruges til behandling af en hiv-infektion)
- sildenafil, tadalafil eller vardenafil (bruges til behandling af erektil dysfunktion)
- voriconazol (bruges til behandling af svampeinfektioner)
- tacrolimus (bruges til undertrykkelse af immunsystemet)

Brug af Tecovirimat SIGA sammen med et eller flere af ovenstående lægemidler kan medføre, at de ikke virker, som de skal, eller forværre eventuelle bivirkninger. Din læge vil muligvis skulle give dig et andet/andre lægemidler eller justere dosen af det/de lægemidler, du tager. Ovenstående er ikke en udtømmende liste over lægemidler, som din læge muligvis skal justere.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel. Tecovirimat SIGA bør ikke anvendes under graviditeten.

Det er ukendt, om Tecovirimat SIGA udskilles i human mælk. Amning anbefales ikke under behandling med dette lægemiddel. Fortæl det til lægen, hvis du ammer eller planlægger at amme, før du tager dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Lad være med at føre motorkøretøj og betjene maskiner, hvis du føler dig svimmel.

Tecovirimat SIGA indeholder lactose og Sunset Yellow (E 110)

- Tecovirimat SIGA indeholder lactose. Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.
- Dette lægemiddel indeholder også farvestoffet Sunset Yellow (E 110). Det kan medføre allergiske reaktioner.

3. Sådan skal du tage Tecovirimat SIGA

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Voksne og børn, der vejer mindst 13 kg

De anbefalede doser er anført i nedenstående tabel.

Legemsvægt	Dosis
13 kg til under 25 kg	En Tecovirimat SIGA 200 mg kapsel hver 12. time i 14 dage (200 mg to gange dagligt)
25 kg til under 40 kg	To Tecovirimat SIGA 200 mg kapsler hver 12. time i 14 dage (400 mg to gange dagligt)
40 kg til under 120 kg	Tre Tecovirimat SIGA 200 mg kapsler hver 12. time i 14 dage (600 mg to gange dagligt)
120 kg og derover	Tre Tecovirimat SIGA 200 mg kapsler hver 8. time i 14 dage (600 mg tre gange dagligt)

Administration

Tag Tecovirimat SIGA inden for 30 minutter efter et helt måltid indeholdende mindst 600 kalorier. Måltidet skal indeholde mindst 25 gram fedt. Dette kan opnås med mange almindelige fødevarer (f.eks. 2 store håndfulde nødder, 2 spiseskefulde olie eller 1,5 spiseskefuld smør). Dette er meget vigtigt for at sikre, at kroppen optager en tilstrækkelig mængde af lægemidlet. Synk kapslerne hele med 150 ml til 200 ml vand.

Voksne og børn, som har svært ved at synke kapslerne

Til patienter, der ikke kan synke kapslerne, kan lægen anbefale, at den hårde kapsel åbnes, og indholdet blandes med 30 ml væske (fx mælk eller kakaomælk) eller blød mad (fx æblemos eller yoghurt).

Vask og tør hænderne før og efter klargøring. Åbn kapslen forsigtigt, så indholdet ikke spildes eller strømmer ud i luften. Hold kapslen, så låget vender opad, og træk låget af modsat selve kapslen. Brug en lille beholder til opblanding. Bland hele kapslens indhold med 30 ml væske (fx mælk) eller blød mad (fx yoghurt). Blandingen skal tages inden for 30 minutter efter opblanding og inden for 30 minutter efter et måltid.

Nedenstående tabel viser den anbefalede dosering til børn og voksne samt instruktionerne til klargøring.

Legemsvægt	Tecovirimat-dosis	Mængde væske eller blød mad	Antal kapsler	Instruktioner til opblanding af mad og tecovirimat
13 kg til under 25 kg	200 mg	2 spiseskefulde	1 Tecovirimat-kapsel	Bland hele indholdet af 1 Tecovirimat-kapsel med 2 spiseskefulde væske eller blød mad.
25 kg til under 40 kg	400 mg	2 spiseskefulde	2 Tecovirimat-kapsler	Bland hele indholdet af 2 Tecovirimat-kapsler med 2 spiseskefulde væske eller blød mad.
40 kg til under 120 kg	600 mg	2 spiseskefulde	3 Tecovirimat-kapsler	Bland hele indholdet af 3 Tecovirimat-kapsler med 2 spiseskefulde væske eller blød mad.
120 kg og derover	600 mg	2 spiseskefulde	3 Tecovirimat-kapsler	Bland hele indholdet af 3 Tecovirimat-kapsler med 2 spiseskefulde væske eller blød mad.

Hvis du har taget for meget Tecovirimat SIGA

Fortæl det til lægen, hvis du har taget for mange Tecovirimat SIGA-kapsler, så lægen kan holde øje med, om du får nogen tegn eller symptomer på bivirkninger.

Hvis du har glemt at tage Tecovirimat SIGA

Hvis du har glemt en dosis, skal du springe den pågældende dosis over og fortsætte med din næste planlagte dosis. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Tecovirimat SIGA, kan dine symptomer vende tilbage eller forværres

Du må ikke holde op med at tage Tecovirimat SIGA, før du har fuldført forløbet, eller du har talt med din læge eller apotekspersonalet.

Hvis du kaster op, efter du har taget Tecovirimat SIGA

Hvis du kaster op inden for 30 minutter, efter du har taget Tecovirimat SIGA, kan du tage en ny dosis med det samme. Hvis du kaster op mere end 30 minutter, efter du har taget Tecovirimat SIGA, må du ikke tage en ny dosis, men skal fortsætte med din næste planlagte dosis.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hvis du får en eller flere af nedenstående bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel.

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 personer):

- Hovedpine

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- Svimmelhed
- Kvalme eller opkastning
- Diarré
- Mavepine

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- Nedsat appetit
- Forhøjede leverenzymmer
- Depression eller angst
- Irritabilitet
- Depression
- Panikangst
- Migræne
- Træthed eller søvnighed eller søvnløshed
- Koncentrationsbesvær eller nedsat opmærksomhed
- Smagsforstyrrelser
- Prikken eller følelsesløshed i hænder, fødder eller mund
- Smerter i munden
- Forstoppelse
- Luft i maven
- Fordøjelsesbesvær eller dårlig mave
- Ubehag i maven eller mavegener
- Mundtørhed
- Tørre eller sprukne læber
- Mundsår
- Opstød eller ræben
- Halsbrand
- Kløe eller udslæt (nældefeber)
- Ledsmerter og -stivhed
- Feber
- Kulderystelser
- Generel utilpashed
- Smerter
- Tørst
- Hvis du får lavet en scanning af din hjernes elektriske aktivitet, kaldet for et elektrocefalogram, kan det vise unormale målinger.
- Hvis du får taget en blodprøve, kan den vise, at du har et lavere antal røde blodlegemer, hvide blodlegemer eller blodplader end normalt.
- Øget hjerterefrekvens (takykardi) eller uregelmæssig hjerterytme

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på flasken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker, at kapslen er brudt eller ødelagt på den ene eller anden måde.

Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden. Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Tecovirimat SIGA indeholder:

- Aktive stof: tecovirimatmonohydrat svarende til 200 mg tecovirimat
- Øvrige indholdsstoffer:
Kapselindhold: silica kolloid vandfri, croscarmellosenatrium (E 468), hypromellose (E 464), lactosemonohydrat, magnesiumstearat, mikrokrySTALLinsk cellulose (E 460) samt natriumlaurylsulfat (E 487).
Kapselskal: gelatine, Brilliant Blue FCF (E 133), erythrosin (E 127), Sunset Yellow (E 110) samt titandioxid (E 171).
Trykfarve: shellak (E 904), titandioxid (E 171), isopropylalkohol, ammoniumhydroxid (E 527), butylalkohol, propylenglykol samt simeticon.

Udseende og pakningsstørrelser

- Tecovirimat SIGA er orange og sorte kapsler, hver påtrykt 'SIGA®' og 'ST-246' i hvid farve. Kapslerne er 21,7 millimeter lange og 7,64 millimeter i diameter.
- Tecovirimat SIGA fås i en pakning med 84 (2 flasker à 42) kapsler.

Indehaver af markedsføringstilladelsen .

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

Fremstiller

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Dette lægemiddel er godkendt under "særlige vilkår". Det betyder, at det af etiske grunde ikke har været muligt at opnå fuldstændig dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil hvert år vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagents hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

BILAG IV

**VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF
BETINGELSERNE
FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN/-TILLADELSERNE**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for tecovirimat er PRAC nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Set i lyset af forhåndenværende data om risiko/risici for behandlingssvigt fra litteraturen og spontane indberetninger vurderer PRAC Rapporteur i overensstemmelse med kommentaren fra en medlemsstat, at produktinformationen for Tecovirimat SIGA skal ændres tilsvarende. Disse ændringer er også meget vigtige i betragtning af de aktuelle udbrud af mpox (WHO Public Health Emergency of International Concern).

Efter gennemgang af PRAC's anbefaling tilslutter CHMP sig PRAC's overordnede konklusioner og begrundelser for anbefaling.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for tecovirimat er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for lægemidlet Tecovirimat SIGA forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres.