

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tecovirimat SIGA 200 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene monohidrato de tecovirimat equivalente a 200 mg de tecovirimat.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada cápsula contiene 31,5 mg de lactosa (en forma de monohidrato) y 0,41 mg de amarillo anaranjado (E110).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura (cápsula)

Cápsulas de gelatina opacas, con cuerpo naranja y capuchón negro, que contienen un polvo blanco a blanquecino. El cuerpo tiene impresa la leyenda «SIGA» y el logo de SIGA (un triángulo de bordes curvados con letras en su interior), seguido del símbolo «®» en tinta blanca. El capuchón tiene impreso «ST-246®» en tinta blanca. Las cápsulas miden 21,7 milímetros de largo y 7,64 milímetros de diámetro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tecovirimat SIGA está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones virales en adultos y niños con un peso corporal de 13 kg como mínimo:

- Viruela
- Mpox
- Viruela bovina

Tecovirimat SIGA también está indicado para el tratamiento de las complicaciones provocadas por la replicación del virus de la viruela vacunoide tras la vacunación antivariólica en adultos y niños con un peso corporal de 13 kg como mínimo (ver las secciones 4.4 y 5.1).

Tecovirimat SIGA debe utilizarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

El tratamiento con tecovirimat deberá iniciarse lo más pronto posible después del diagnóstico (ver sección 4.1).

Adultos y niños de 13 kg de peso como mínimo

Las dosis recomendadas se describen en la Tabla 1.

Tabla 1: Dosis recomendada por peso corporal

Peso corporal	Posología	Cantidad de cápsulas
13 kg hasta menos de 25 kg	200 mg cada 12 horas durante 14 días	Una cápsula de Tecovirimat 200 mg
25 kg hasta menos de 40 kg	400 mg cada 12 horas durante 14 días	Dos cápsulas de Tecovirimat 200 mg
40 kg hasta menos de 120 kg	600 mg cada 12 horas durante 14 días	Tres cápsulas de Tecovirimat 200 mg
120 kg y más	600 mg cada 8 horas durante 14 días	Tres cápsulas de Tecovirimat 200 mg

Repetición de la administración en caso de vómitos

Si se producen vómitos dentro de los 30 minutos posteriores a la toma de tecovirimat cápsulas duras, se puede administrar otra dosis de inmediato. Si se producen vómitos más de 30 minutos después de la toma de tecovirimat cápsulas duras, no se debe administrar ninguna dosis adicional, y se deberá reanudar la administración del modo habitual transcurridas 12 horas.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis (ver sección 5.2).

Población pediátrica

Tecovirimat no debe administrarse a niños de menos de 13 kg de peso corporal. No se han establecido recomendaciones sobre dosis.

Forma de administración

Vía oral.

Tecovirimat cápsulas duras debe tomarse dentro de los 30 minutos posteriores a una comida con contenido moderado a alto de grasas (ver la sección 5.2).

Para los pacientes que no pueden tragar las cápsulas duras de Tecovirimat, es posible abrir las cápsulas y mezclar su contenido con aproximadamente 30 ml de líquido (por ej., leche) o alimento blando (por ej., yogur), e ingerirlo dentro de los 30 minutos posteriores a la finalización de una comida (ver las secciones 5.2 y 6.3).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Administración conjunta de otros medicamentos

La administración conjunta de repaglinida y tecovirimat puede provocar hipoglucemia leve a moderada (ver sección 4.5). Se deben vigilar la glucosa en sangre y los síntomas de hipoglucemia al administrar tecovirimat con repaglinida.

La administración conjunta de midazolam y tecovirimat puede reducir la eficacia del midazolam (ver sección 4.5). Se debe vigilar la eficacia del midazolam al administrar tecovirimat con midazolam.

Insuficiencia renal

Tecovirimat debe ser utilizado con precaución en los pacientes con insuficiencia renal severa, ya que en esta población los datos clínicos son limitados, y pueden observarse niveles más elevados de metabolitos y fármaco libre (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Insuficiencia hepática

Tecovirimat debe ser utilizado con precaución en los pacientes con insuficiencia hepática severa, ya que en esta población los datos clínicos son limitados, y pueden observarse niveles más elevados de metabolitos y fármaco libre (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Población inmunocomprometida

La seguridad y la eficacia del tecovirimat no han sido evaluadas en individuos inmunocomprometidos. Los estudios preclínicos con modelos animales indican que el tecovirimat puede tener una eficacia reducida en individuos inmunocomprometidos. (Ver sección 5.1).

Excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene amarillo anaranjado (E110). Puede provocar reacciones de tipo alérgico.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de otros medicamentos sobre el tecovirimat

El tecovirimat es un sustrato de las enzimas UGT1A1, 1A3 y 1A4. No se espera que la administración conjunta de tecovirimat con inhibidores o inductores potentes de estas UGT tenga un efecto clínicamente importante sobre las exposiciones al tecovirimat.

Efecto del tecovirimat sobre otros medicamentos

El tecovirimat y su metabolito M4 son inductores del citocromo P450 (CYP)3A y CYP2B6. La administración conjunta con tecovirimat puede dar lugar a una reducción de las exposiciones plasmáticas de sustratos sensibles de CYP3A4 o CYP2B6, lo que potencialmente llevaría a una reducción de los efectos. Se recomienda la vigilancia durante la administración conjunta de tecovirimat con sustratos de CYP3A4 y CYP2B6 con ventanas terapéuticas estrechas. Véanse algunos ejemplos en la Tabla 2.

El tecovirimat es un inhibidor débil de CYP2C8 y CYP2C19. La administración conjunta con tecovirimat puede dar lugar a un aumento de las exposiciones plasmáticas de sustratos sensibles de CYP2C8 o CYP2C19, lo que potencialmente llevaría a un aumento de las reacciones adversas. Se

recomienda la vigilancia durante la administración conjunta de tecovirimat con sustratos de CYP2C8 y CYP2C19 con ventanas terapéuticas estrechas. Véanse algunos ejemplos en la Tabla 2.

Tabla 2: Interacciones y recomendaciones de dosis con otros medicamentos

Medicamentos por área terapéutica^a	Efecto sobre los niveles del medicamento Cambio porcentual medio en AUC, C_{máx}	Recomendación relativa a la administración conjunta con Tecovirimat
Analgésicos narcóticos:		
Metadona	No se han estudiado interacciones. Esperado AUC: ↓ C _{máx} : ↓	No puede excluirse un riesgo de disminuciones en las concentraciones plasmáticas de metadona (sustrato de CYP2B6). La combinación de tecovirimat y metadona debe utilizarse con precaución.
Antagonistas de CCR5		
Maraviroc	No se han estudiado interacciones. Esperado AUC: ↓ C _{máx} : ↓	No puede excluirse un riesgo de disminuciones en las concentraciones plasmáticas de maraviroc (sustrato de CYP3A4). La combinación de tecovirimat y maraviroc debe utilizarse con precaución.
Antidepresivos:		
Bupropión ^a (150 mg)	Disminución de bupropión AUC: ↓ 15% C _{máx} : ↓ 14%	No se requiere un ajuste de la dosis. Se deberá vigilar la efectividad del bupropión.
Antidiabéticos:		
Repaglinida ^a (2 mg)	Repaglinida: AUC: ↑ 27% C _{máx} : ↑ 27%	El tecovirimat es un inhibidor débil del CYP2C8, y provocó un aumento de las concentraciones plasmáticas de repaglinida. La administración conjunta de repaglinida y tecovirimat puede provocar hipoglucemia leve a moderada. Se deben vigilar la glucosa en sangre y los síntomas de hipoglucemia de los pacientes al administrar tecovirimat en conjunto con repaglinida.
Antifúngicos		
Voriconazol	No se han estudiado interacciones. Esperado AUC: ↑ C _{máx} : ↑	No puede excluirse un riesgo de aumento en las concentraciones plasmáticas de voriconazol (sustrato de CYP2C19). La combinación de tecovirimat y voriconazol debe utilizarse con precaución.
Antiinflamatorios no esteroides		
Flurbiprofeno ^a (50 mg)	Flurbiprofeno: AUC: ↔ C _{máx} : ↔	No se requiere un ajuste de la dosis.
Antivirales - inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos		
Rilpivirina	No se han estudiado interacciones. Esperado AUC: ↓ C _{máx} : ↓	No puede excluirse un riesgo de disminuciones en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (sustrato de CYP3A4).

		La combinación de tecovirimat y rilpivirina debe utilizarse con precaución.
Depresores del SNC:		
Midazolam ^a (2 mg)	Midazolam: AUC: ↓ 32% C _{máx} : ↓ 39%	El tecovirimat es un inductor débil del CYP3A4, y provocó una disminución de las concentraciones plasmáticas de midazolam. Se deberá vigilar la efectividad del midazolam, y se ajustará la dosis según sea necesario.
Inhibidores de la bomba de protones:		
Omeprazol ^a (20 mg)	Omeprazol AUC: ↑ 73% C _{máx} : ↑ 83%	El tecovirimat es un inhibidor débil del CYP2C19, y provocó un aumento de las concentraciones plasmáticas de omeprazol.
Lansoprazol Rabeprazol	No se han estudiado interacciones. Esperado AUC: ↑ C _{máx} : ↑	La combinación de tecovirimat e inhibidores de la bomba de protones debe utilizarse con precaución.
INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA TIPO 5 (PDE-5)		
Sildenafil Tadalafilo Vardenafil	No se han estudiado interacciones. Esperado AUC: ↓ C _{máx} : ↓	No puede excluirse un riesgo de disminuciones en las concentraciones plasmáticas de los inhibidores de la PDE-5 (sustrato de CYP3A4). La combinación de tecovirimat e inhibidores de la PDE-5 debe utilizarse con precaución.
Inhibidores de la HMG CO-A reductasa		
Atorvastatina	No se han estudiado interacciones. Esperado AUC: ↓ C _{máx} : ↓	No puede excluirse un riesgo de disminuciones en las concentraciones plasmáticas de atorvastatina (sustrato de CYP3A4). La combinación de tecovirimat y atorvastatina debe utilizarse con precaución.
Inhibidores de la proteasa (IP)		
Darunavir	No se han estudiado interacciones. Esperado AUC: ↓ C _{máx} : ↓	No puede excluirse un riesgo de disminuciones en las concentraciones plasmáticas de darunavir (sustrato de CYP3A4). La combinación de tecovirimat y darunavir debe utilizarse con precaución.
Inmunosupresores		
Tacrólimus	No se han estudiado interacciones. Esperado AUC: ↓ C _{máx} : ↓	No puede excluirse un riesgo de disminuciones en las concentraciones plasmáticas de tacrólimus (sustrato de CYP3A4). La combinación de tecovirimat y tacrólimus debe utilizarse con precaución.

^a Estas interacciones han sido estudiadas en adultos sanos para evaluar el efecto de las dosis repetidas de tecovirimat 600 mg dos veces por día sobre la farmacocinética de una dosis única de sustratos de prueba.

Vacunas

No se han realizado estudios de interacción farmacológica-vacuna en sujetos humanos. Algunos estudios en animales han indicado que la administración de tecovirimat al mismo tiempo que la

vacuna antivariólica con virus vivos (virus de la viruela vacunoide) puede reducir la respuesta inmunitaria a la vacuna.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos relativos al uso de tecovirimat en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales son insuficientes en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

No se recomienda utilizar tecovirimat durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si tecovirimat/metabolitos se excretan en la leche materna.

Los datos toxicológicos/de seguridad disponibles en animales muestran que el tecovirimat se excreta en la leche (ver sección 5.3).

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños.

Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con tecovirimat.

Fertilidad

No se han estudiado los efectos del tecovirimat sobre la fertilidad en seres humanos.

El tecovirimat provocó una disminución de la fertilidad por toxicidad testicular en ratones macho (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de tecovirimat sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se debe informar a los pacientes sobre la posible ocurrencia de mareos, y se les deberá aconsejar precaución sobre conducir o utilizar máquinas hasta no saber cómo el tecovirimat va a afectarlos.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas al fármaco comunicadas más frecuentemente fueron cefalea (12,3 %) y náuseas (4,5 %).

Tabla resumen de reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican conforme a la clasificación por órganos y sistemas, y por frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10.000$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 3: Frecuencia de las reacciones adversas en ensayos clínicos, según clasificación por órganos y sistemas

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
---	-----------------------	-------------------	------------------------

Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Hematocrito disminuido Hemoglobina disminuida Leucopenia Trombocitopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Apetito disminuido
Trastornos hepato biliares			PFH aumentadas
Trastornos psiquiátricos			Ansiedad Depresión Disforia Irritabilidad Crisis de angustia
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareo	Alteración de la atención Disgeusia Electroencefalografía anormal Insomnio Migraña Somnolencia Parestesia
Trastornos cardíacos			Frecuencia cardíaca aumentada Palpitaciones
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Dolor orofaríngeo
Trastornos gastrointestinales		Dolor en la zona superior del abdomen Molestia abdominal Diarrea Náuseas Vómitos	Distensión abdominal Úlcera aftosa Labios agrietados Estreñimiento Boca seca Dispepsia Eructos Flatulencia Enfermedad por reflujo gastroesofágico Defecación infrecuente Parestesia oral
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Púrpura palpable Prurito generalizado Erupción Erupción prurítica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Artralgia Osteoartritis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Escalofríos Fatiga Sensación de inquietud Malestar Dolor Pirexia Sed

Población pediátrica

Tecovirimat no ha sido estudiado en la población pediátrica.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

En caso de sobredosis, deberá vigilarse a los pacientes para identificar cualquier signo o síntoma de reacciones adversas. La hemodiálisis no eliminará en forma significativa el tecovirimat en los pacientes con sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales para uso sistémico, otros antivirales, código ATC: J05AX24.

Mecanismo de acción

El tecovirimat inhibe la actividad de la proteína VP37 del orthopoxvirus, que es codificada por un gen altamente conservado en todos los miembros del género orthopoxvirus. El tecovirimat bloquea la interacción de VP37 con las proteínas Rab9 GTPasa y TIP47 celulares, lo que impide la formación de viriones envueltos con competencia para el egreso necesarios para la diseminación del virus de célula a célula y de largo alcance.

Actividad en cultivo celular

En los ensayos de cultivos celulares, las concentraciones efectivas de tecovirimat que dieron lugar a una reducción del 50% en el efecto citopático inducido por el virus (CE_{50}) fueron 0,016-0,067 μM , 0,014-0,039 μM , 0,015 μM y 0,009 μM , para los virus de viruela, mpox, viruela del conejo y virus de la viruela vacunoide, respectivamente.

Resistencia

No hay ninguna instancia conocida de ocurrencia natural de orthopoxvirus resistentes al tecovirimat, aunque puede desarrollarse resistencia al tecovirimat en el contexto de selección del fármaco. El tecovirimat tiene una barrera de resistencia relativamente baja, y ciertas sustituciones de aminoácidos en la proteína diana VP37 pueden conferir reducciones importantes en la actividad antiviral del tecovirimat. Debe considerarse la posibilidad de resistencia al tecovirimat en los pacientes que no responden al tratamiento o bien desarrollan una recrudescencia de la enfermedad tras un periodo inicial de respuesta .

Eficacia preclínica

Se hicieron estudios de eficacia en macacos *Cynomolgus* infectados con virus de la mpox, y conejos New Zealand blancos (NZW) infectados con el virus de la viruela del conejo. La variable primaria de la eficacia para estos estudios fue la supervivencia. En los estudios en primates no humanos, los macacos *Cynomolgus* recibieron una exposición letal por vía intravenosa con 5×10^7 unidades formadoras de placas de virus de la mpox. Se administró tecovirimat por vía oral una vez por día en un nivel de dosis de 10 mg/kg durante 14 días, a partir del día 4, 5 o 6 posterior a la exposición. En los estudios en conejos, los conejos NZW recibieron una exposición letal por vía intradérmica con 1.000 unidades formadoras de placas del virus de la viruela del conejo. Se administró tecovirimat por vía oral una vez por día durante 14 días en un nivel de dosis de 40 mg/kg, a partir del día 4 posterior a la

exposición. La oportunidad de la administración de tecovirimat en estos estudios tenía por objeto evaluar la eficacia cuando el tratamiento se inicia después de que los animales hayan desarrollado signos clínicos de la enfermedad, específicamente lesiones dérmicas pustulosas en los macacos *Cynomolgus* y fiebre en los conejos. Los signos clínicos de la enfermedad fueron evidentes en algunos animales en los días 2-3 posteriores a la exposición, pero fueron evidentes en todos los animales al día 4 posterior a la exposición. Se monitorizó la supervivencia para 3-6 veces el tiempo medio hasta la muerte para los animales no tratados en cada modelo.

El tratamiento con tecovirimat durante 14 días dio lugar a una mejora estadísticamente significativa en la supervivencia con respecto al placebo, salvo al ser administrado a los macacos *Cynomolgus* a partir del día 6 posterior a la exposición (Tabla 4).

Tabla 4: Tasas de supervivencia en los estudios de tratamiento con tecovirimat en macacos *Cynomolgus* y conejos NZW con signos clínicos de enfermedad por orthopoxvirus

	Inicio del tratamiento ^a	Porcentaje de supervivencia (Cant. sobrevivientes/n)		valor de p ^b	Diferencia en tasa de supervivencia ^c (IC 95%) ^d
		Placebo	Tecovirimat		
Macacos <i>Cynomolgus</i>					
Estudio 1	Día 4	0 % (0/7)	80 % (4/5)	0,0038	80% (20,8%, 99,5%)
Estudio 2	Día 4	0 % (0/6)	100 % (6/6)	0,0002	100% (47,1%, 100%)
Estudio 3	Día 4	0 % (0/3)	83 % (5/6)	0,0151	83% (7,5%, 99,6%)
	Día 5		83 % (5/6)	0,0151	83% (7,5%, 99,6%)
	Día 6		50 % (3/6)	0,1231	50% (-28,3%, 90,2%)
Conejos NZW					
Estudio 4	Día 4	0 % (0/10)	90 % (9/10)	< 0,0001	90% (50,3%, 99,8%)
Estudio 5	Día 4	NA ^e	88 % (7/8)	NA	NA

^a Día posterior a la exposición en que se inició el tratamiento con tecovirimat.

^b El valor de p procede de la prueba unilateral de Boschloo (con la modificación de Berger-Boos de $\gamma = 0,000001$) en comparación con el placebo.

^c Porcentaje de supervivencia en animales tratados con tecovirimat menos porcentaje de supervivencia en animales tratados con placebo.

^d Intervalo de confianza exacto del 95% basado en la puntuación de la diferencia en las tasas de supervivencia.

^e En este estudio no se incluyó un grupo de control con placebo.

CLAVE: NA = No aplicable

Relación farmacocinética/farmacodinámica

Se desarrollaron los modelos de FC/FD en primates no humanos (PNH) y conejos a fin de establecer la relación exposición-respuesta entre el tratamiento con tecovirimat y la supervivencia. Posteriormente se seleccionaron la dosis y régimen posológico para humanos de modo de proporcionar exposiciones que excedieran las asociadas con la dosis plenamente efectiva en animales. El análisis de los modelos de FC/FD indica que los valores de C_{min} y AUC son los parámetros farmacocinéticos más predictivos de la eficacia del fármaco.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con tecovirimat en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la enfermedad por orthopoxvirus (viruela, mpox, viruela bovina y de la viruela vacunoide) (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Este medicamento se ha autorizado en «circunstancias excepcionales». Esta modalidad de aprobación significa que por razones éticas no ha sido posible obtener información completa de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará anualmente la información nueva del medicamento que pueda estar disponible y esta ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tecovirimat alcanza las concentraciones plasmáticas máximas de 4 a 6 horas después de la administración con alimentos.

La administración de tecovirimat con una comida de contenido moderado de grasas y calorías (~ 600 calorías y ~ 25 gramos de grasas), en comparación con la toma de tecovirimat en ayunas (sin comer), aumentó la exposición al fármaco (AUC) en un 39%.

Distribución

El tecovirimat se une en un 77,3-82,2% a las proteínas plasmáticas humanas. Tras una dosis única de 600 mg de [¹⁴C]-tecovirimat en sujetos sanos, las concentraciones de radioactividad total fueron menores en sangre entera frente a plasma en todos los puntos temporales, con cocientes de sangre entera respecto a plasma de 0,62 a 0,90 en todos los puntos temporales. El tecovirimat tiene un volumen de distribución alto (1356 l).

Biotransformación

Sobre la base de los estudios en humanos, el tecovirimat se metaboliza formando metabolitos M4 (N-{3,5-dioxo-4-azatetraciclo[5.3.2.0{2,6}.0{8,10}]dodec-11-en-4-il}amina), M5 (3,5-dioxo-4-aminotetraciclo[5.3.2.0{2,6}.0{8,10}]dodec-11-ene), y TFMBA (ácido 4 (trifluorometil) benzoico). Ninguno de los metabolitos es farmacológicamente activo.

El tecovirimat es un sustrato de las enzimas UGT1A1 y UGT1A4. En orina, el conjugado glucurónico de tecovirimat primario y el conjugado glucurónico M4 fueron los componentes más abundantes y dan lugar a medias del 24,4% y 30,3% de la dosis, respectivamente. Sin embargo, no se identificó ninguno de los conjugados glucurónicos como metabolito importante en plasma.

Eliminación

Tras una dosis única de [¹⁴C]-tecovirimat en sujetos sanos, se recuperó aproximadamente un 95% de radioactividad del [¹⁴C] en orina y heces a lo largo del periodo de 192 horas posterior a la administración, con aproximadamente un 73% de la radioactividad del [¹⁴C] recuperado en orina y un 23% en heces, lo que indica que la vía renal es la ruta principal de excreción. La excreción renal del compuesto original fue mínima, y representó menos del 0,02%. La mayor parte del fármaco excretado por el sistema renal está en forma de glucurónico. En heces, la excreción fue principalmente de tecovirimat inalterado. La semivida terminal del tecovirimat fue de 19,3 horas.

Linealidad/no linealidad

El tecovirimat muestra una farmacocinética lineal en un rango de dosis de 100-600 mg.

Poblaciones especiales

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética del tecovirimat en sujetos sanos en función de la edad, el sexo o la raza.

Insuficiencia renal

En sujetos con insuficiencia renal (sobre la base de la TFG estimada), no se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética del tecovirimat.

Insuficiencia hepática

En sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (sobre la base de puntuaciones A, B o C en la escala Child-Pugh), no se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética del tecovirimat. Sin embargo, es posible que los pacientes con insuficiencia hepática grave presenten niveles más elevados de fármaco libre y metabolitos (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Pacientes pediátricos

No se ha evaluado la farmacocinética del tecovirimat en pacientes pediátricos. Se espera que la pauta de administración pediátrica recomendada para sujetos de un peso corporal mínimo de 13 kg produzca exposiciones al tecovirimat comparables con las observadas en sujetos adultos de 18 a 50 años de edad, sobre la base de un abordaje de simulación y modelización de farmacocinética poblacional.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Únicamente se observaron reacciones en los estudios preclínicos a exposiciones consideradas superiores a la máxima humana, lo que indica poca relevancia para su uso clínico.

La seguridad preclínica fue evaluada en estudios de 28 días y 3 meses de duración en ratones y monos, respectivamente. Las exposiciones $C_{m\acute{a}x}$ en el nivel sin efectos adversos observados en los estudios toxicológicos en comparación con la $C_{m\acute{a}x}$ en humanos a la dosis recomendada en humanos (DRH) tienen márgenes de seguridad de 23 basados en el ratón y de 2,5 basados en el mono. El perro es una especie más sensible al tecovirimat, y fue sometido a pruebas tras una dosis única o dosis repetidas. Seis horas después de una dosis única de 300 mg/kg, un perro presentó convulsiones (tónicas y clónicas) con un electroencefalograma (EEG) coherente con actividad convulsiva. Esta dosis produjo una $C_{m\acute{a}x}$ en el perro que fue aproximadamente 4 veces superior a la $C_{m\acute{a}x}$ más elevada en humanos con la DRH. En el perro, se determinó que el nivel sin efectos adversos observados era 30 mg/kg con un margen de seguridad según $C_{m\acute{a}x}$ a la DRH de 1.

No se han realizado estudios de carcinogénesis con tecovirimat.

El tecovirimat no fue genotóxico en los ensayos *in vitro* ni *in vivo*.

En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratones no se observó ningún efecto del tecovirimat sobre la fertilidad de las hembras, con exposiciones al tecovirimat (AUC) aproximadamente 24 veces superiores a la exposición humana con la DRH. En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratones no se observó ningún efecto biológicamente significativo del tecovirimat sobre la fertilidad de hembras o machos, con exposiciones al tecovirimat (AUC) aproximadamente 24 veces superiores a la exposición humana con la DRH.

Se han realizado estudios de toxicidad reproductiva en ratones y conejos. Sobre la base de los estudios piloto, la mayor dosis seleccionada para el estudio definitivo en conejos fue de 100 mg/kg, y en ratones fue de 1.000 mg/kg. No se observaron toxicidades embriofetales en los conejos con dosis de hasta 100 mg/kg/día (0,4 veces la exposición humana con la DRH), ni se observaron toxicidades embriofetales con dosis de hasta 1.000 mg/kg/día en los ratones (aproximadamente 23 veces superiores a la exposición humana con la DRH).

No se observaron toxicidades embriofetales en dosis de hasta 100 mg/kg/día en conejos (0,4 veces la exposición humana con DRH). Se detectó toxicidad materna en los conejos en dosis de 100 mg/kg/día, que incluyeron disminuciones en peso corporal y mortalidad.

Los datos toxicológicos/de seguridad disponibles en animales muestran que tecovirimat se excreta en la leche. En un estudio sobre lactancia en dosis de hasta 1.000 mg/kg/día, se observaron relaciones

medias de tecovirimat en leche con respecto a plasma de hasta 0,8 a las 6 y 24 horas después de la dosis, al administrar el fármaco por vía oral a ratones los días 10 u 11 de la lactancia.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

Sílice coloidal anhidra
Croscarmelosa sódica (E468)
Hipromelosa (E464)
Lactosa monohidrato
Estearato de magnesio
Celulosa microcristalina (E460)
Laurilsulfato sódico (E487)

Cubierta de la cápsula

Gelatina
Azul brillante FCF (E133)
Eritrosina (E127)
Amarillo anaranjado (E110)
Dióxido de titanio (E171)

Tinta de impresión

Goma laca (E904)
Dióxido de titanio (E171)
Alcohol isopropílico
Hidróxido de amonio (E527)
Alcohol butílico
Propilenglicol
Simeticona

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

5 años.

Las cápsulas ya abiertas y mezcladas con alimentos o líquidos deberán consumirse dentro de los 30 minutos posteriores (ver sección 6.6).

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25 °C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras el mezclado del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) con cápsula de cierre de polipropileno resistente a niños.

Tamaño del envase 84 (2 frascos de 42) cápsulas duras.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1600/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 6 ENE 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**
- E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPs)

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IP para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos;
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES

Al ser esta una autorización de comercialización en circunstancias excepcionales y según lo que establece el Artículo 14(8) del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
<p>SOB 1: A fin de caracterizar más la eficacia y la seguridad del tecovirimat en el tratamiento de la viruela, el TAC debe presentar los resultados del siguiente ensayo controlado, abierto, de fase IV, ante la ocurrencia de un brote de viruela (según protocolo).</p> <p>Un ensayo controlado aleatorizado, multicéntrico y abierto de fase IV para evaluar la eficacia y la seguridad de brincidofovir, tecovirimat, y brincidofovir más tecovirimat para el tratamiento de la viruela en participantes adultos y pediátricos.</p>	<p>Anualmente (con reevaluación anual) y en un plazo no superior a 12 meses después de la última administración de tecovirimat para el tratamiento de la viruela</p>
<p>SOB 2: Para garantizar una monitorización adecuada de la seguridad y la eficacia de tecovirimat en el tratamiento de las infecciones por viruela, mpox, viruela bovina y de las complicaciones causadas por la replicación del virus de la viruela vacunoide tras la vacunación contra la viruela en adultos y niños con un peso de 13 kg como mínimo, el TAC deberá facilitar actualizaciones anualmente sobre la nueva información de que disponga en relación con la seguridad y la eficacia de tecovirimat.</p>	<p>Anualmente (con reevaluación anual)</p>

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tecovirimat SIGA 200 mg cápsulas duras
tecovirimat

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 200 mg de tecovirimat (en forma de monohidrato)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa y amarillo anaranjado (E110). Para mayor información consultar el prospecto

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

84 (2 frascos de 42) cápsulas duras.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 25 °C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1600/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Tecovirimat

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tecovirimat SIGA 200 mg cápsulas
tecovirimat

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene 200 mg de tecovirimat (en forma de monohidrato)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa y amarillo anaranjado (E110). Consultar el prospecto por más información

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

42 cápsulas duras.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 25 °C
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1600/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Tecovirimat SIGA 200 mg cápsulas duras tecovirimat

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Tecovirimat SIGA y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Tecovirimat SIGA
3. Cómo tomar Tecovirimat SIGA
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Tecovirimat SIGA
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Tecovirimat SIGA y para qué se utiliza

Tecovirimat SIGA contiene el principio activo tecovirimat.

Tecovirimat SIGA se usa para tratar infecciones virales, como viruela, mpox y viruela bovina, en adultos y niños con un peso de 13 kg como mínimo.

Tecovirimat SIGA se utiliza además para tratar complicaciones de las vacunas contra la viruela.

Tecovirimat SIGA actúa deteniendo la dispersión del virus. Esto le ayudará a su propio organismo a acumular protección contra el virus hasta que mejore.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Tecovirimat SIGA

No tome Tecovirimat SIGA

- si es alérgico a Tecovirimat SIGA o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Tecovirimat SIGA.

- si su sistema inmunitario no funciona correctamente (inmunodeficiencia) o si está tomando medicamentos que debilitan el sistema inmunitario (como corticosteroides en dosis altas, inmunosupresores o medicamentos oncológicos).
- si la función de su hígado o riñones está reducida.

Niños con un peso inferior a 13 kg

Este medicamento no debe administrarse a niños que pesan menos de 13 kg.

Otros medicamentos y Tecovirimat SIGA

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Deberá informar a su médico si está tomando alguno de los siguientes fármacos:

- repaglinida (medicamento utilizado para tratar los niveles de azúcar en sangre en la diabetes)
- omeprazol, lansoprazol o rabeprazol (utilizados para tratar úlceras o acidez)
- midazolam (medicamento utilizado para sedar al paciente antes de un procedimiento quirúrgico)
- bupropión (medicamento utilizado para tratar la depresión)
- atorvastatina (medicamento utilizado para tratar el colesterol alto)
- flurbiprofeno (medicamento utilizado para tratar el dolor)
- metadona (medicamento utilizado para tratar el dolor o los síntomas de abstinencia de narcóticos)
- darunavir, maraviroc o rilpivirina (utilizados para tratar la infección por VIH)
- sildenafil, tadalafilo o vardenafil (utilizados para tratar la disfunción eréctil)
- voriconazol (medicamento utilizado para tratar infecciones por hongos)
- tacrólimus (medicamento utilizado para suprimir el sistema inmunitario)

La toma de Tecovirimat SIGA con cualquiera de estos fármacos puede impedir que sus medicamentos actúen correctamente, o empeorar cualquier efecto adverso. Puede que su médico deba indicarle un medicamento distinto, o que le ajuste la dosis del medicamento que está tomando. La precedente no es una lista completa de los medicamentos que su médico puede tener que modificar.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. No se recomienda utilizar Tecovirimat SIGA durante el embarazo.

Se desconoce si Tecovirimat SIGA se excreta en la leche materna. No se recomienda la lactancia durante el tratamiento con este medicamento. Informe a su médico si está amamantando o tiene intención de amamantar antes de tomar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

No conduzca ni utilice máquinas si se siente mareado.

Tecovirimat SIGA contiene lactosa y amarillo anaranjado (E110)

- Tecovirimat SIGA contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.
- Este medicamento contiene además amarillo anaranjado (E110), un agente colorante. Este puede provocar reacciones de tipo alérgico.

3. Cómo tomar Tecovirimat SIGA

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Adultos y niños de 13 kg de peso como mínimo

Las dosis recomendadas se describen en la tabla a continuación.

Peso corporal	Dosis
13 kg a menos de 25 kg	Una cápsula de Tecovirimat SIGA 200 mg cada 12 horas durante 14 días (200 mg dos veces por día)
25 kg a menos de 40 kg	Dos cápsulas de Tecovirimat SIGA 200 mg cada 12 horas durante 14 días (400 mg dos veces por día)
40 kg a menos de 120 kg	Tres cápsulas de Tecovirimat SIGA 200 mg cada 12 horas durante 14 días (600 mg dos veces por día)
120 kg y más	Tres cápsulas de Tecovirimat SIGA 200 mg cada 12 horas durante 14 días (600 mg tres veces por día)

Forma de administración

Tome Tecovirimat SIGA en los 30 minutos siguientes a una comida completa de al menos 600 calorías. La comida debe contener al menos 25 gramos de grasa. Esto puede conseguirse con muchos alimentos habituales (por ejemplo, 2 puñados grandes de frutos secos, 2 cucharadas soperas de aceite o 1,5 cucharadas soperas de mantequilla). Esto es muy importante para garantizar que su organismo absorba una cantidad suficiente del medicamento. Trague las cápsulas enteras con de 150 ml a 200 ml de agua.

Adultos y niños con dificultad para tragar cápsulas

Para los pacientes que no pueden tragar las cápsulas, el médico puede recomendar abrir la cápsula dura y mezclar el contenido con 30 ml de líquido (por ej., leche, leche con chocolate) o un alimento blando (por ej., puré de manzanas, yogur).

Lávese y séquese las manos antes y después de la preparación. Abra cuidadosamente la cápsula para que el contenido no se derrame ni se escape en el aire. Sostenga la cápsula con el capuchón hacia arriba, y separe el capuchón del cuerpo de la cápsula. Use un recipiente pequeño para mezclar. Mezcle todo el contenido de la cápsula con 30 ml de líquido (por ej. leche) o un alimento blando (por ej. yogur). La mezcla debe tomarse dentro de los 30 minutos posteriores a la preparación, y dentro de los 30 minutos posteriores a la ingestión de una comida.

En la tabla siguiente se indican las dosis recomendadas pediátricas y para adultos, y las instrucciones de preparación.

Peso corporal	Dosis de tecovirimat	Cantidad de líquido o alimento blando	Cantidad de cápsulas	Instrucciones para la mezcla de alimento y tecovirimat
13 kg a menos de 25 kg	200 mg	2 cucharadas	1 cápsula de Tecovirimat	Mezclar todo el contenido de 1 cápsula de Tecovirimat con 2 cucharadas de líquido o alimento blando.
25 kg a menos de 40 kg	400 mg	2 cucharadas	2 cápsulas de Tecovirimat	Mezclar todo el contenido de 2 cápsulas de Tecovirimat con 2 cucharadas de líquido o alimento blando.
40 kg a menos de 120 kg	600 mg	2 cucharadas	3 cápsulas de Tecovirimat	Mezclar todo el contenido de 3 cápsulas de Tecovirimat con 2 cucharadas de líquido o alimento blando.
40 kg y superior	600 mg	2 cucharadas	3 cápsulas de Tecovirimat	Mezclar todo el contenido de 3 cápsulas de Tecovirimat con 2 cucharadas de líquido o alimento blando.

Si toma más Tecovirimat SIGA del que debe

Informe a su médico si toma demasiadas cápsulas de Tecovirimat SIGA, para que su médico pueda vigilar si presenta cualquier signo o síntomas de efectos adversos.

Si olvidó tomar Tecovirimat SIGA

Si olvida una dosis, pásela por alto y siga con la siguiente dosis programada. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si deja de tomar Tecovirimat SIGA, sus síntomas pueden reaparecer o empeorar.

No deje de tomar Tecovirimat SIGA antes de haber completado el ciclo de administración, o sin consultar primero con su médico o farmacéutico.

Si vomita después de tomar Tecovirimat SIGA

Si vomita dentro de los 30 minutos posteriores a la toma de Tecovirimat SIGA, puede tomar otra dosis de inmediato. Si vomita más de 30 minutos después de la toma de Tecovirimat SIGA, no tome otra dosis y continúe con la próxima dosis programada.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si experimenta cualquiera de los siguientes efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Cefalea

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas)

- Mareo
- Náuseas o vómitos
- Diarrea
- Dolor abdominal

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas)

- Apetito disminuido
- Enzimas hepáticas aumentadas
- Depresión o ansiedad
- Irritabilidad
- Depresión
- Ataques de pánico
- Migraña
- Sensación de cansancio o somnolencia, o insomnio
- Imposibilidad de concentrarse o capacidad de concentración por lapsos breves
- Alteraciones del gusto
- Hormigueo o adormecimiento en las manos, los pies o la boca
- Dolor en la boca
- Estreñimiento

- Flatulencia
- Indigestión o molestia estomacal
- Molestia o hinchazón abdominal
- Boca seca
- Labios secos o agrietados
- Úlceras en la boca
- Eructos
- Acidez
- Picor o erupción (urticaria)
- Dolor y rigidez articular
- Fiebre
- Escalofríos
- Encontrarse mal (malestar general)
- Dolor
- Sensación de sed
- Si se le hace un estudio de la actividad eléctrica del cerebro denominado electroencefalograma, puede mostrar lecturas anormales de la actividad eléctrica del cerebro.
- Si se le hace un análisis de sangre, puede indicar una cantidad de glóbulos rojos, glóbulos blancos o plaquetas menor que lo habitual.
- Aumento de la frecuencia cardíaca (taquicardia) o frecuencia cardíaca irregular

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#)**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Tecovirimat SIGA

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el frasco después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Conservar por debajo de 25 °C.

No utilice este medicamento si observa que la cápsula está rota o dañada de cualquier forma.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Tecovirimat SIGA

- El principio activo es monohidrato de tecovirimat equivalente a 200 mg de tecovirimat.
- Los demás componentes son:
Núcleo de la cápsula: sílice coloidal anhidra, croscarmelosa sódica (E468), hipromelosa (E464), lactosa monohidrato, estearato de magnesio, celulosa microcristalina (E460) y laurilsulfato sódico (E487).
Cubierta de la cápsula: gelatina, azul brillante FCF (E133), eritrosina (E127), amarillo anaranjado (E110) y dióxido de titanio (E171).
Tinta de impresión: goma laca (E904), dióxido de titanio (E171), alcohol isopropílico, hidróxido de amonio (E527), alcohol butílico, propilenglicol y simeticona.

Aspecto del producto y contenido del envase

- Tecovirimat SIGA se presenta en cápsulas de color naranja y negro, cada una impresa con «SIGA®» y «ST-246» en tinta blanca. Las cápsulas miden 21,7 milímetros de largo y 7,64 milímetros de diámetro.
- Tecovirimat SIGA se presenta en un envase con 84 (2 frascos de 42) cápsulas.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Este medicamento se ha autorizado en «circunstancias excepcionales». Esta modalidad de aprobación significa que por razones éticas no ha sido posible obtener información completa de este medicamento. La Agencia Europea de Medicamentos revisará anualmente la información nueva de este medicamento que pueda estar disponible y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO IV

**CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LAS
CONDICIONES DE LA(S) AUTORIZACIÓN(ES) DE COMERCIALIZACIÓN**

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta el informe de evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia (PRAC, por su sigla en inglés) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para tecovirimat, las conclusiones científicas del PRAC son las siguientes:

En vista de los datos disponibles sobre el riesgo o riesgos de fracaso del tratamiento procedentes de la bibliografía y de la notificación espontánea de casos, el ponente del PRAC concluyó, en consonancia con el comentario de un Estado miembro, que la información sobre el producto de Tecovirimat SIGA debe revisarse en consecuencia. Estos cambios también son muy importantes en vista de los actuales brotes de viruela símica (emergencia de salud pública de importancia internacional de la OMS).

Una vez revisada la recomendación del PRAC, el CHMP está de acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y los motivos de la recomendación.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

Sobre la base de las conclusiones científicas relativas a tecovirimat, el CHMP considera que la relación entre riesgos y beneficios del medicamento Tecovirimat SIGA no varía con los cambios propuestos en la información sobre el producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización.