

Nota de medicina

# RESUMEN DE EVIDENCIA SOBRE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TECOVIRIMAT PARA EL MANEJO DE LA VIRUELA DEL MONO EN HUMANOS

## SUMMARY OF EVIDENCE ON THE EFFICACY AND SAFETY OF TECOVIRIMAT FOR MONKEYPOX TREATMENT IN HUMANS

Lina Sofía Morón Duarte<sup>1</sup>, Nancy Yomayusa González<sup>2</sup>

1. Centro de evaluación de evidencia para las decisiones en salud – CEEDS, IGEC, Keralty

2. Instituto global Excelencia Clínica – IGEC-Keralty

### PREGUNTA

¿Cuál es la evidencia sobre la eficacia y seguridad del tecovirimat para el manejo de la viruela del mono en humanos?

### Pregunta de investigación-PICOT

POBLACIÓN	PACIENTES CON VIRUELA DEL MONO/ PARTICIPANTES SANOS
Intervención	Tecovirimat
Comparador(es)	Placebo o tratamiento estándar
Desenlaces	• Eficacia • Seguridad Efectos adversos

### DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA

ST-246 (Tecovirimat) es un pequeño compuesto anti-viral sintético que se ha desarrollado para tratar

infecciones humanas por ortopoxvirus patógenos (1). El compuesto se descubrió como parte de un análisis de alto rendimiento diseñado para identificar inhibidores de los efectos citopáticos inducidos por el virus vaccinia. La actividad antiviral es específica para los ortopoxvirus y el compuesto no inhibe la replicación de otros virus que contienen ARN y ADN ni inhibe la proliferación celular a concentraciones de compuesto que son antivirales. ST-246 se dirige al virus vaccinia p37, una proteína viral requerida para la envoltura y secreción de formas extracelulares del virus (1). El compuesto es biodisponible por vía oral y protege a múltiples especies animales del desafío letal del ortopoxvirus. Los estudios preclínicos de farmacología de seguridad en ratones y primates no humanos indican que ST-246 se absorbe fácilmente por vía oral y se tolera bien con el nivel de efecto adverso no observable en ratones medido a 2000 mg/kg y el nivel de efecto no observable en primates no humanos medido a

Recibido: 09/09/2022

Aceptado: 14/09/2022

Correspondencia: ismoron@colsanitas.com

300 mg/ kg. Se han desarrollado procesos de sustancias y productos farmacéuticos y se han producido lotes a escala comercial utilizando procesos de buena manufactura (1). Los ensayos clínicos de fase I (2-4), II (5) y III (6) en humanos han demostrado que ST-246 es seguro y bien tolerado en voluntarios humanos sanos.

## METODOLOGÍA

Se realizó una Revisión Sistemática Rápida (Manual de Revisiones Sistemáticas Rápidas. Instituto Global de Excelencia Clínica. 2021)

### Criterios de elegibilidad

#### Fuentes de información

La búsqueda fue dirigida a revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis. La búsqueda se realizó en la siguiente base de datos: PubMed, adicionalmente se realizó una búsqueda libre en Google Scholar. Adicionalmente, se realizará en una búsqueda en agencias internacionales regulatorias de medicamentos.

#### Búsqueda de información

Se condujo una búsqueda el 1 de junio de 2022, de estudios que cumplieran los siguientes criterios de inclusión:

- Población, intervención, comparación, desenlaces según la pregunta PICOT.
- Tipos de estudios: revisiones sistemáticas de la literatura con o sin metaanálisis, estudios primarios ECAS u observacionales, con datos publicados y disponibles públicamente.
- Formato de publicación: reportes completos, o reportes con análisis interinos.
- Estado de publicación: resultados estudios publicados en revistas indexadas y literatura gris
- Reporte de resultados: estudios que informaran los desenlaces de interés y que fuesen atribuibles a la comparación de interés.

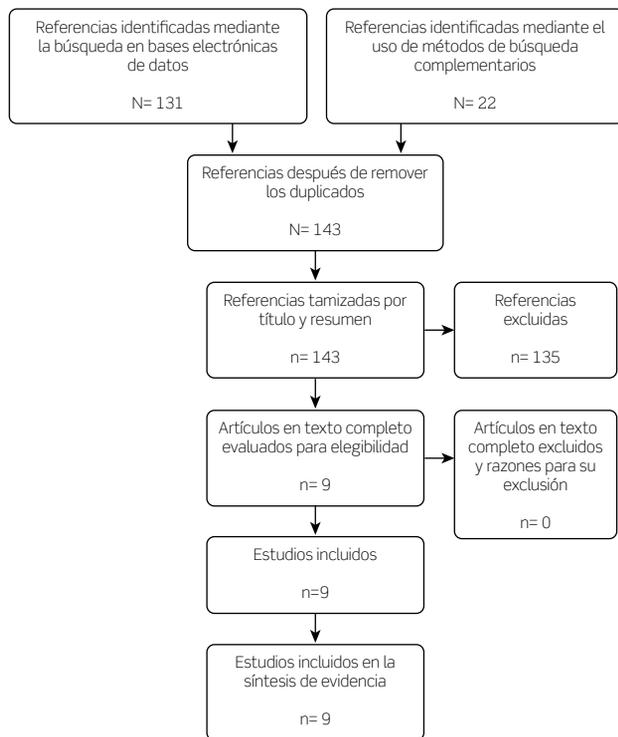
La búsqueda incluyó los siguientes términos “tecovirimat” and “monkeypox” OR “smallpox virus” presentes en el título o el resumen del artículo. Las sintaxis de búsqueda utilizada se pueden encontrar en la Tabla 1.

**TABLA 1. REPORTES DE BÚSQUEDA DE EVIDENCIA EN BASES ELECTRÓNICAS DE DATOS**

TIPO DE BÚSQUEDA	ELECTRÓNICA
Base de datos	PubMed
Fecha de búsqueda	1/06/2022
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Sin restricción
Otros límites	
Estrategia de búsqueda	((“tecovirimat”[All Fields] AND “smallpox virus”[All Fields]) OR “monkeypox”[All Fields]) AND (meta-analysis[Filter] OR multicenter study[Filter] OR observational study[Filter] OR randomized controlled trial[Filter] OR review[Filter] OR Systematic review [Filter])
Referencias identificadas	131
Tipo de búsqueda	Electrónica
Otras fuentes/búsqueda complementaria	Google Scholar
Fecha de búsqueda	01/06/2022
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno
Restricciones de lenguaje	Sin restricción
Estrategia de búsqueda	“tecovirimat” AND “monkeypox”=299
Referencias identificadas	Los primeros 20 registros
Tipo de búsqueda	Electrónica
Otras fuentes/búsqueda complementaria	Agencias (FDA y EMA)
Fecha de búsqueda	01/06/2022
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno
Restricciones de lenguaje	Sin restricción
Estrategia de búsqueda	“tecovirimat”
Referencias identificadas	2

Se usaron filtros específicos para estudios de diseño de estudios (ECA y observacionales), sin restricción en el periodo de tiempo de la búsqueda. El número de referencias identificadas en la búsqueda de literatura se resume mediante el diagrama de flujo PRISMA (Figura 1).

**FIGURA 1.** Diagrama PRISMA: flujo de la búsqueda, tamización y selección de estudios



### Tamización, selección y extracción

El total de referencias identificadas en la búsqueda fue tamizado por una revisora examinando los títulos y resúmenes frente a los criterios de elegibilidad predefinidos. A partir del grupo de referencias preseleccionados se realizó la selección de estudios, para esto la revisora verificó que cada estudio cumpliera los criterios de elegibilidad mediante la lectura de cada publicación en texto completo. Los hallazgos encontrados se resumieron de forma narrativa.

## RESULTADOS

### Resultados de la búsqueda, tamización y selección

Se muestran los resultados de búsqueda, tamización y selección de la evidencia para esta revisión rápida. A través de la búsqueda en la base de datos de pubmed y en Google Scholar, se detectaron 143 títulos posterior

a remover duplicados, de los cuales se incluyeron para esta síntesis 5 ECAs, 1 reporte de casos y 3 documentos de agencias regulatorias de medicamentos (FDA y EMA), o gubernamentales.

### 4.2. Síntesis de la evidencia

- Eficacia:  
No se encontraron ECAS que evaluaran la eficacia del tecovirimat en humanos
- Seguridad, tolerabilidad y farmacocinética

Chinsangaram et al., (5) realizaron un ensayo multicéntrico de fase 2, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, cuyo objetivo fue evaluar la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de ST-246 cuando se administró como una dosis oral diaria única (400 mg o 600 mg) en 107 voluntario (hombres y mujeres no embarazadas, de 18 a 74 años inclusive), los cuales fueron asignados al azar para recibir cualquiera de los medicamentos activos (400 mg, n = 45; 600 mg, n = 46, administrados posterior al desayuno) o placebo (n = 16) durante un período de tratamiento de 14 días. Hubo una bajaincidencia de eventos adversos emergentes del tratamiento, los más comunes fueron náuseas leves (6,7% 400mg y 4,3% 600mg, respectivamente) y dolor de cabeza (11.1% 400mg y 17,4% 600mg; 75% leve); solo 1 participante en el grupo de placebo informó eventos adversos emergentes del tratamiento. No se presentaron muertes ni eventos adversos graves informados. No hubo resultados clínicamente significativos de las evaluaciones de laboratorio, mediciones de signos vitales, exámenes físicos o electrocardiogramas. Se determinaron la farmacocinética y la proporcionalidad de la dosis de ST-246. El análisis farmacocinético mostró que el estado estacionario se alcanzó el día 5 para el grupo de tratamiento de 400 mg de ST-246 y el día 6 para el grupo de 600 mg. El análisis de proporcionalidad de la dosis mostró que la proporción de 400 y 600 mg de la concentración máxima del fármaco en plasma normalizada por dosis (C(max)) y la exposición relativa para cada intervalo de dosificación (AUC(t)) osciló entre el 80 % y el 85 %. Sin embargo,

los intervalos de confianza del 90 % no incluían 1,0, por lo que no se pudo concluir la proporcionalidad de la dosis. En general, se demostró que ST-246 es seguro y la farmacocinética era predecible.

Jordan et al, en 2010 (2), realizaron un estudio de fase I, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo (n=6) y de dosis múltiples crecientes se llevó a cabo para determinar la seguridad, la tolerabilidad y la farmacocinética de ST-246 administrado como una dosis oral diaria única de 250mg (n=8), 400mg (n=8) u 800mg(n=8) mg durante 21 días en voluntarios humanos (adultos) sanos sin ayuno. Trece de los participantes (54,2 %) que recibieron ST-246 y cuatro con placebo (66,7 %) informaron al menos un evento adverso emergente del tratamiento. Ocho participantes que recibieron ST-246 (33,3 %) y dos en el grupo placebo (33,3 %) informaron al menos un evento adverso considerado relacionado con el fármaco (definitiva, probable o posiblemente) en opinión del investigador. La mayoría de los eventos adversos (30/37 [81,1 %] en los grupos tratados y 6/8 [75 %] en el grupo de placebo) fueron de intensidad leve. El dolor de cabeza fue el evento adverso informado con mayor frecuencia en todos los grupos de tratamiento. Un participante en el grupo de dosis de 800mg experimentó un evento adverso (dolor de cabeza severo) que condujo a la interrupción del estudio; el investigador consideró que este evento estaba relacionado con el fármaco del estudio. No se produjeron muertes ni eventos adversos graves durante el transcurso del estudio. No hubo otras tendencias en los datos que sugirieran la presencia de otra toxicidad relacionada con el fármaco. Los perfiles medios de concentración versus tiempo de ST-246 obtenidos de todos los sujetos humanos en dosis de 250, 400 y 800 mg/día disminuyeron de manera biexponencial después de la administración. La media de la vida media de la eliminación del día 21 se calcularon a las 18,8, 19,8 y 20,7 h para cada uno de los grupos de dosis de 250, 400 y 800 mg/día, respectivamente. Los factores de acumulación (día 21) oscilaron entre 1,16 y 1,21, lo que indica que las concentraciones de ST-246 se acumularon solo entre un 16 % y un 21 % después de la dosificación crónica (una vez al día). La fracción de

ST-246 excretada sin cambios en la orina (expresada como porcentaje de la dosis) fue muy baja; los valores medios variaron de 0,02% a 0,03% de la dosis. Sobre la base de una evaluación estadística formal de los valores del parámetro ST-246 PK (Cmax y AUCtau), no se pudo confirmar una conclusión de proporcionalidad de la dosis, ya que el índice de confianza (IC) del 90 % de la pendiente no incluía 1. Sin embargo, a medida que la dosis aumentó de 250 a 400 mg/día (1,6 veces), el AUCtau medio del día 21 también aumentó 1,6 veces (un aumento proporcional a la dosis). Cuando la dosis se aumentó aún más a 800 mg (un aumento de 3,2 veces desde 250 mg), el AUCtau aumentó 2,25 veces, un aumento menos que proporcional. Estos resultados son indicativos de una absorción saturable al nivel de dosis de 800 mg. Se observaron resultados similares para Cmax.

Jordan et al, en 2008 (4), realizaron un estudio de fase I, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo de dosis única ascendente (primera vez con humanos) se llevó a cabo para determinar la seguridad, la tolerabilidad y la farmacocinética de ST-246 en voluntarios humanos sanos. ST-246 se administró en dosis orales únicas de 500, 1000 y 2000 mg a participantes en ayunas y 1000 mg a participantes que no estaban en ayunas. El evento adverso relacionado con el fármaco notificado con más frecuencia fue la neutropenia, que se descubrió, tras un análisis más detallado, que no estaba relacionado con el tratamiento. En general, ST-246 fue bien tolerado sin eventos adversos graves y ningún sujeto fue retirado del estudio debido a ST-246. ST-246 se absorbió fácilmente después de la administración oral con tiempos medios hasta la concentración máxima de 2 ha 3 h. La absorción fue mayor en los participantes que no estaban en ayunas que en los que estaban en ayunas. La administración de ST-246 resultó en niveles de exposición previstos como suficientes para inhibir la replicación de ortopoxvirus en comparación con los niveles de exposición en primates no humanos en los que ST-246 protegió a los animales de la infección letal por ortopoxvirus.

Chinsangaram et al., en 2012 (3), realizaron un estudio exploratorio de fase I, doble ciego, aleatorizado,

cruzado, se realizó para comparar la farmacocinética (PK) de una dosis oral única diaria de 400 mg de ST-246 polimorfo forma I versus polimorfo forma V administrado a voluntarios humanos sanos y alimentados. Ambas formas parecieron ser bien toleradas, sin eventos adversos graves. El orden de administración de las dos formas no tuvo efecto sobre los resultados de los análisis FC. La forma I y la forma V exhibieron perfiles de concentración plasmática versus tiempo comparables, pero no se encontró una bioequivalencia completa entre las dos formas. La concentración máxima del fármaco (C(max)) cumplió con los criterios de bioequivalencia, ya que el intervalo de confianza (IC) del 90 % fue de 80,6 a 96,9 %. Sin embargo, el área bajo la curva de concentración-tiempo desde el tiempo cero hasta el tiempo t (AUC(0-t)) y AUC (0-∞) no cumplieron con los criterios de bioequivalencia (IC de 67,8 a 91,0 % y de 73,9 a 104,7 %, respectivamente). El grado de absorción de la forma I, según lo definido por AUC (0-∞), fue un 11,7 % más bajo que el de la forma V. Dado que la forma I de ST-246 es más termoestable que la forma V, se seleccionó la forma I para un mayor desarrollo y uso. en todos los estudios futuros.

Grosenbach et al, en 2018 (6) realizaron un ensayo pivotal de seguridad ampliada, fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, para evaluar la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de tecovirimat, en el que participaron voluntarios sanos de 18 a 79 años [55]. La dosis de tecovirimat seleccionada para este ensayo apuntó a un nivel de exposición varias veces superior al requerido para lograr la máxima eficacia en los NHP (non-human primates) y para mantener los niveles plasmáticos máximos en humanos por debajo del límite máximo de seguridad. Se asignó aleatoriamente una cohorte inicial de 40 sujetos en una proporción de 4:1, ya fuese junto con alimentos o en ayunas, para recibir 600 mg (tres cápsulas de 200 mg) de tecovirimat, o un placebo equivalente, dos veces al día. Después de que una revisión ciega del análisis provisional de los datos de seguridad y farmacocinética demostrara que se habían alcanzado niveles plasmáticos suficientes de tecovirimat, y la revisión de los datos por parte de

la FDA, el ensayo se amplió para proporcionar una base de datos lo suficientemente grande para evaluar la seguridad del producto mediante la asignación aleatoria de 412 participantes adicionales para recibir tecovirimat o placebo solo con alimentos. Los 452 participantes fueron aleatorizados, de los cuales 361 recibieron la intervención y 91 recibieron placebo. Los participantes registraron todos los eventos adversos y los medicamentos concomitantes se capturaron en los diarios de los sujetos y durante las entrevistas con el personal del estudio clínico desde el comienzo del período de prueba hasta la finalización del ensayo en la visita de seguimiento del día 28. Los eventos adversos también se registraron durante los exámenes físicos y mediante evaluaciones de laboratorio en los días programados. Se realizó una visita de seguimiento o un contacto telefónico en el día 45 para la evaluación de eventos adversos solo para los participantes en los que se presentaron eventos adversos o eventos adversos graves en la visita de seguimiento del día 28. Los eventos adversos fueron similares en los grupos (37,3 % tecovirimat, 33,3% placebo), los eventos adversos relacionados con el tratamiento fueron del 19,8 % tecovirimat y del 16,7% para placebo, y los eventos adversos que dieron lugar a la interrupción del tratamiento fueron del 1,7% para tecovirimat y del 2,2% para el placebo durante el estudio. Un solo sujeto del estudio que recibió tecovirimat tuvo un evento adverso grave mortal de embolia pulmonar. El investigador determinó que no había una asociación o relación causal entre el fármaco y el evento [55]. Los eventos adversos más frecuentes fueron dolor de cabeza (17,0 % tecovirimat, 14,4% placebo) y náuseas (5,6% cada uno). La incidencia y el patrón de todos los eventos adversos fueron generalmente similares entre los grupos, con una diferencia en la incidencia de menos del 3%.

Adler et al, en 2022 (7), reportaron una serie de casos (n=7), retrospectivos, que fueron diagnosticados con viruela del mono en Reino Unido entre los años 2018 y 2021. De los siete pacientes, cuatro eran hombres y tres mujeres. Tres adquirieron la viruela del simio en el Reino Unido: un paciente era un trabajador de la salud que adquirió el virus nosocomialmente, y

un paciente que adquirió el virus en el extranjero lo transmitió a un adulto y un niño dentro de su grupo familiar. Las características notables de la enfermedad incluyeron viremia, detección prolongada de ADN del virus de la viruela del simio en frotis del tracto respiratorio superior, estado de ánimo bajo reactivo y un paciente tenía un absceso detejido profundo con PCR positivo para el virus de la viruela del simio. Cinco pacientes pasaron más de 3 semanas (rango 22-39 días) aislados debido a la positividad prolongada de la PCR. Del total de los casos, tres pacientes fueron tratados con el Brincidofovir con una dosis semanal de 200 mg por vía oral. Estos experimentaron un aumento preocupante de las enzimas hepáticas que obligó a suspender el tratamiento. Un paciente fue tratado con tecovirimat (600 mg dos veces al día durante 2 semanas por vía oral), no experimentó efectos adversos y tuvo una duración más corta de excreción viral y enfermedad (10 días de hospitalización) en comparación con los otros seis pacientes. Un paciente experimentó una recaída leve 6 semanas después del alta hospitalaria.

## CONCLUSIONES

De acuerdo con la evidencia reportada en este resumen que evaluó el tecovirimat para el manejo de la viruela del mono en humanos, se encontró lo siguiente:

Cinco ECAS que evaluaron la seguridad en humanos del tecovirimat demostraron que su seguridad es aceptable y es bien tolerado a la dosis humana recomendada, o su equivalente. Sin embargo, es necesario tener en cuenta que tan solo uno de los estudios fue fase III

y todos fueron realizados en voluntarios sanos. No se pueden descartar la ocurrencia de eventos adversos serios e inesperados que no han sido reportados con anterioridad.

Un reporte de casos de 7 pacientes diagnosticados con viruela del mono, de los cuales tres pacientes fueron tratados con el brincidofovir con una dosis semanal de 200 mg por vía oral, quienes experimentaron un aumento preocupante de las enzimas hepáticas que obligó a suspender el tratamiento. Un paciente fue tratado con tecovirimat (600 mg dos veces al día durante 2 semanas por vía oral), no experimentó efectos adversos y tuvo una duración más corta de excreción viral y enfermedad (10 días de hospitalización) en comparación con los otros seis pacientes. Dado a las grandes limitaciones del diseño de este estudio, no se pueden extraer conclusiones sobre la eficacia y seguridad de estos antivirales contra la viruela del mono.

El tecovirimat (TPOXX), fue aprobado por la FDA de los EE. UU. para la viruela desde julio de 2018 (aplicación terapéutica en casos de viruela diagnosticada) (9), y por la EMA para el tratamiento de la viruela, viruela del simio y la viruela bovina desde enero de 2022 (8), **todos en ausencia de ensayos clínicos de eficacia.** Estas aprobaciones se basan en datos de animales de experimentación, donde la eficacia de TPOXX contra la viruela se estableció mediante estudios realizados en animales infectados con virus que estaban estrechamente relacionados con el virus que causa la viruela y se basó en la medición de la supervivencia al final de los estudios (1,6,10-13). Los resultados indicaron que más animales tratados con TPOXX vivieron en

AGENCIAS REGULATORIAS O GUBERNAMENTALES		
Administración de Alimentos y medicamentos (FDA) de los EEUU	Agencia Europea de Medicamentos (EMA) (8)	Sistema Salud Canadá
Tecovirimat fue aprobado para el tratamiento de la viruela diagnosticada bajo la Regla de Eficacia en Animales de la FDA, que proporciona un mecanismo para obtener la aprobación de nuevas contramedidas para indicaciones en las que no se pueden realizar ensayos de eficacia en humanos.	Las indicaciones terapéuticas específicas de tecovirimat por la EMA, son: - En adultos y niños con un peso corporal de 13 kg como mínimo, con: viruela, viruela del mono y viruela bovina - Tecovirimat 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.	Uso extraordinario, específicamente, para el tratamiento de la enfermedad de la viruela humana en adultos y pacientes pediátricos que pesan al menos 13 kg

comparación con los animales tratados con placebo. TPOXX fue aprobado bajo la regla para animales de la FDA, indicando que es “razonablemente probable que produzca un beneficio clínico en humanos” en caso de una emergencia de viruela, permitiendo que los hallazgos de eficacia de estudios animales realizados de forma adecuada y bien controlados respalden una aprobación de la FDA cuando no es factible o ético realizar ensayos de eficacia en humanos (14). La seguridad y tolerabilidad de TPOXX se han evaluado a través de varios estudios clínicos aleatorizados de fase I (2-4), II (5) y III (6), en voluntarios humanos sanos sin infección por viruela. Los resultados de estos estudios indicaron que no se presentaron eventos adversos graves relacionados con el medicamento y los efectos secundarios informados con mayor frecuencia fueron dolor de cabeza, náuseas y dolor abdominal.

Las indicaciones terapéuticas específicas de tecovirimat por la EMA, son:

- En adultos y niños con un peso corporal de 13 kg como mínimo, con: viruela, viruela del mono y viruela bovina.
- Tecovirimat 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.

En noviembre del 2021, fue aprobado en Canadá como un nuevo medicamento de uso extraordinario, específicamente, para el tratamiento de la enfermedad de la viruela humana en adultos y pacientes pediátricos que pesan al menos 13 kg (15,16).

## CONSIDERACIONES DE USO EN SITUACIONES DE SALUD PÚBLICA

En los países Keralty donde este autorizado su uso se recomienda seguir los lineamientos regulatorios de las organizaciones sanitarias, bajo la política de seguridad en el uso de medicamentos Keralty.

En general se puede considerar tecovirimat para el tratamiento de personas infectadas con el virus de la viruela símica con las siguientes características

- Con enfermedad grave (p. ej., enfermedad hemorrágica, lesiones confluentes, sepsis, encefalitis u otras afecciones que requieran hospitalización)
- Quienes están en alto riesgo de enfermedad grave: Personas con condiciones inmunocomprometidas (p. ej., VIH/SIDA, leucemia, linfoma, malignidad generalizada, trasplante de órganos sólidos, terapia con agentes alquilantes, antimetabolitos, radiación, inhibidores del factor de necrosis tumoral, corticosteroides en dosis altas, receptor de un trasplante de células madre hematopoyéticas < 24 meses después del trasplante o ≥24 meses pero con enfermedad de injerto contra huésped o recaída de la enfermedad, o enfermedad autoinmune con inmunodeficiencia como componente clínico)
- Poblaciones pediátricas, particularmente pacientes menores de 8 años
- Mujeres embarazadas o lactantes
- Personas con antecedentes o presencia de dermatitis atópica, personas con otras afecciones cutáneas exfoliativas activas (p. ej., eczema, quemaduras, impétigo, infección por el virus de la varicela zóster, infección por el virus del herpes simple, acné grave, dermatitis del pañal grave con áreas extensas de piel desnuda, psoriasis, o enfermedad de Darier [queratosis folicular])
- Personas con una o más complicaciones (p. ej., infección cutánea bacteriana secundaria; gastroenteritis con náuseas/vómitos graves, diarrea o deshidratación; bronconeumonía; enfermedad concurrente u otras comorbilidades)
- Con infecciones aberrantes que involucran la implantación accidental en ojos, boca u otras

áreas anatómicas donde la infección por el virus de la viruela del mono podría constituir un riesgo especial (p. ej., los genitales o el ano)

Contraindicaciones o personas no elegibles

- Pacientes que no estén dispuestos a firmar un consentimiento informado y rechacen el tratamiento con tecovirimat

### **Pacientes con alergia conocida a tecovirimat y/o excipientes de tecovirimat**

#### **Precauciones**

- No se debe administrar tecovirimat IV a pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl <30 ml/min).
- El tecovirimat intravenoso debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada (CrCl 30-49 ml/min) o leve (CrCl 50-80 ml/min), así como en pacientes pediátricos < 2 años de edad con función tubular renal inmadura.

#### **Reacciones adversas**

- Tratamiento Oral: dolor de cabeza (12%), náuseas (5%), dolor abdominal (2%) y vómitos (2%). Se encontró neutropenia en un participante del estudio.
- Tratamiento IV: dolor en el lugar de la infusión (73 %), hinchazón en el lugar de la infusión (39 %), eritema en el lugar de la infusión (23 %), extravasación en el lugar de la infusión (19 %) y dolor de cabeza (15 %)

- Se han informado interacciones significativas en adultos sanos con la administración conjunta de repaglinida (hipoglucemia) y midazolam (disminución de la eficacia del midazolam).

#### **Recomendaciones de prescripción**

- Siempre abordar al paciente y su familia bajo las premisas de un cuidado centrado en las personas, explicando los aspectos fundamentales de la enfermedad, el tratamiento, sus riesgos y beneficios, buscando una toma de decisiones compartida, siendo de particular importancia en las poblaciones pediátricas, en mujeres en embarazo o en lactancia, teniendo en cuenta que no hay datos en humanos para establecer la presencia o ausencia del riesgo de fetotoxicidad asociado con tecovirimat, el efecto sobre la producción de leche, la presencia del fármaco en la leche humana y/o los efectos sobre los niños amamantados. No se encontró fetotoxicidad en estudios con animales, aunque se detectó tecovirimat en cantidades mínimas en la leche.
- Se recomienda monitorear la función renal en poblaciones de riesgo, con enfermedades precursoras o con ERC leve a moderada establecida en pacientes pediátricos < 2 años de edad dada la preocupación teórica de que la inmadurez renal en pacientes pediátricos jóvenes puede resultar en una mayor exposición a la hidroxipropil-β-ciclodextrina, un ingrediente del tecovirimat intravenoso.

## REFERENCIAS

1. Jordan R, Leeds JM, Tyavanagimatt S, Hruby DE. Development of ST-246 for Treatment of Poxvirus Infections. *Viruses*. 2010 Nov;2(11):2409–35.
2. Jordan R, Chinsangaram J, Bolken TC, Tyavanagimatt SR, Tien D, Jones KF, et al. Safety and pharmacokinetics of the antiorthopoxvirus compound ST-246 following repeat oral dosing in healthy adult subjects. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010 Jun;54(6):2560–6.
3. Chinsangaram J, Honeychurch KM, Tyavanagimatt SR, Bolken TC, Jordan R, Jones KF, et al. Pharmacokinetic comparison of a single oral dose of polymorph form I versus form V capsules of the antiorthopoxvirus compound ST-246 in human volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Jul;56(7):3582–6.
4. Jordan R, Tien D, Bolken TC, Jones KF, Tyavanagimatt SR, Strasser J, et al. Single-dose safety and pharmacokinetics of ST-246, a novel orthopoxvirus egress inhibitor. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008 May;52(5):1721–7.
5. Chinsangaram J, Honeychurch KM, Tyavanagimatt SR, Leeds JM, Bolken TC, Jones KF, et al. Safety and pharmacokinetics of the anti-orthopoxvirus compound ST-246 following a single daily oral dose for 14 days in human volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Sep;56(9):4900–5.
6. Grosenbach DW, Honeychurch K, Rose EA, Chinsangaram J, Frimm A, Maiti B, et al. Oral Tecovirimat for the Treatment of Smallpox. *N Engl J Med*. 2018 Jul;379(1):44–53.
7. Adler H, Gould S, Hine P, Snell LB, Wong W, Houlihan CF, et al. Clinical features and management of human monkeypox: a retrospective observational study in the UK. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2022 Jun 2; Available from: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00228-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00228-6)
8. EMA EMA. Tecovirimat SIGA [Internet]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecovirimat-siga>
9. FDA. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves the first drug with an indication for treatment of smallpox [Internet]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-drug-indication-treatment-smallpox>
10. Shchelkunov SN. Orthopoxvirus genes that mediate disease virulence and host tropism. *Adv. Virol*. 2012, 524743. 2012.
11. Jordan R, Goff A, Frimm A, Corrado ML, Hensley LE, Byrd CM, et al. ST-246 antiviral efficacy in a nonhuman primate monkeypox model: determination of the minimal effective dose and human dose justification. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009 May;53(5):1817–22.
12. Hill QA, Harrison LC, Padmakumar AD, Owen RG, Prasad KR, Lucas GF, et al. A fatal case of transplantation-mediated alloimmune thrombocytopenia following liver transplantation. *Hematology* [Internet]. 2017;22(3):162–7. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L612885313&from=export>
13. Leeds JM, Fenneteau F, Gosselin NH, Mouksassi M-S, Kassir N, Marier JF, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling to determine the dose of ST-246 to protect against smallpox in humans. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 Mar;57(3):1136–43.
14. FDA. U.S. Food and Drug Administration. Product Development Under the Animal Rule [Internet]. Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/product-development-under-animal-rule>
15. Drug I, Limited HR. Register Of Innovative Drugs Products for Human Use–Active Data Protection Period Register Of Innovative Drugs Products for Human Use–Active Data Protection Period [Internet]. 2023. p. 1–40. Available from: <https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/documents/services/drugs-health-products/drug-products/applications-submissions/register-innovative-drugs/reg-innov-dr-eng.pdf>
16. GlobeNewswire. SIGA Announces Health Canada Regulatory Approval of Oral TPOXX® [Internet]. 2021. Available from: <https://www.globenewswire.com/news-release/2021/12/01/2344305/9738/en/SIGA-Announces-Health-Canada-Regulatory-Approval-of-Oral-TPOXX.html>