

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rezdiffra 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Rezdiffra 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Rezdiffra 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Rezdiffra 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 60 mg ρεσμετιρόμης.

Rezdiffra 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 80 mg ρεσμετιρόμης.

Rezdiffra 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg ρεσμετιρόμης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Rezdiffra 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Λευκά, ωοειδή επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με χαραγμένη την ένδειξη «P60» στη μία πλευρά και απλή από την άλλη. Κατά προσέγγιση διαστάσεις δισκίου 6,4 mm x 12,2 mm.

Rezdiffra 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κίτρινα, ωοειδή επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με χαραγμένη την ένδειξη «P80» στη μία πλευρά και απλή από την άλλη. Κατά προσέγγιση διαστάσεις δισκίου 7,1 mm x 13,5 mm.

Rezdiffra 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Μπεζ έως ροζ, ωοειδή επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με χαραγμένη την ένδειξη «P100» στη μία πλευρά και απλή από την άλλη. Κατά προσέγγιση διαστάσεις δισκίου 7,6 mm x 14,6 mm.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Rezdiffra ενδείκνυται, σε συνδυασμό με δίαιτα και άσκηση, για τη θεραπεία ενηλίκων που πάσχουν από στεατοηπατίτιδα σχετιζόμενη με μη κίρρωτική μεταβολική δυσλειτουργία και μέτρια έως προχωρημένη ηπατική ίνωση (στάδια ίνωσης F2 έως F3).

4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η δοσολογία καθορίζεται με βάση το σωματικό βάρος του ασθενούς (βλ. παράγραφο 5.2):

- Για ασθενείς βάρους < 100 kg, η συνιστώμενη δόση είναι 80 mg χορηγούμενη από στόματος μία φορά την ημέρα.
- Για ασθενείς βάρους ≥ 100 kg, η συνιστώμενη δόση είναι 100 mg χορηγούμενη από στόματος μία φορά την ημέρα.

Παραλειφθείσα ή καθυστερημένη δόση

Σε περίπτωση παράλειψης μιας δόσης ρεσμετιρόμης, ο ασθενής θα πρέπει να λάβει την επόμενη δόση στην προγραμματισμένη ώρα. Δεν πρέπει να λαμβάνεται διπλή δόση για την αναπλήρωση της δόσης που παραλείφθηκε.

Αναστολείς του CYP2C8

Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση ρεσμετιρόμης με ισχυρούς αναστολείς του ενζύμου CYP2C8 (π.χ. γεμφιβροζίλη). Εάν η ρεσμετιρόμη χορηγείται ταυτόχρονα με μέτριο αναστολέα του CYP2C8 (π.χ. κλοπιδογρέλη, δεφερασιρόξη, τεριφλουνομίδη), η δόση της ρεσμετιρόμης πρέπει να μειωθεί από 100 mg σε 80 mg για τους ασθενείς βάρους ≥ 100 kg και από 80 mg σε 60 mg για τους ασθενείς βάρους < 100 kg (βλ. παράγραφο 4.5).

Ειδικοί πληθυσμοί

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

• *Ήπια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (κατηγορία A κατά Child-Pugh). Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν αποδειχθεί στην κίρρωση κατηγορίας A κατά Child-Pugh (βλ. παράγραφο 5.2).

• *Μέτρια ή σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας*

Σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας παρατηρήθηκε αυξημένη έκθεση (C_{max} και AUC) στη ρεσμετιρόμη. Η ρεσμετιρόμη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (Child-Pugh B ή C) (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

• *Ήπια νεφρική δυσλειτουργία (eGFR 60 έως 89 mL/min), μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (eGFR 30 έως 59 mL/min) και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (eGFR 15 έως 29 mL/min)*

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης της ρεσμετιρόμης σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Στη μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, η αύξηση της έκθεσης βρίσκεται εντός της αναμενόμενης μεταβλητότητας της έκθεσης (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ρεσμετιρόμης σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Η ρεσμετιρόμη μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 5.2).

4.3. Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Εκδηλώσεις συμβάντων στην χοληδόχο κύστη

Σε κλινικές μελέτες, η χολοκυστίτιδα παρατηρήθηκε συχνότερα σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με ρεσμετιρόμη από ό,τι σε ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Εάν υπάρχουν υπόνοιες για χολολιθίαση, υποδεικνύεται η διενέργεια διαγνωστικών εξετάσεων της χοληδόχου κύστης και κατάλληλη κλινική παρακολούθηση.

Χρήση σε άλλες ηπατικές ασθένειες

Η ρεσμετιρόμη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με άλλες υποκείμενες ηπατικές νόσους. Η ρεσμετιρόμη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς που πάσχουν από MASH με άλλες υποκείμενες ηπατικές ασθένειες, όπως αυτοάνοσες ηπατικές παθήσεις ή ενεργό ιογενή ηπατίτιδα. Η ρεσμετιρόμη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική νόσο που σχετίζεται με το οινόπνευμα.

Ηπατικά ένζυμα

Απαιτείται περιοδική παρακολούθηση των ηπατικών ενζύμων κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Σε περίπτωση υποψίας ηπατοτοξικότητας, διακόψτε τη θεραπεία ρεσμετιρόμης και συνεχίστε να παρακολουθείτε τις βιοχημικές εξετάσεις του ήπατος.

Περιεκτικότητα σε νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η ρεσμετιρόμη μεταβολίζεται εν μέρει από το CYP2C8.

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη ρεσμετιρόμη

Αναστολείς του CYP2C8

Η κλοπιδογρέλη, ένας μέτριος αναστολέας του CYP2C8, αύξησε την έκθεση στη ρεσμετιρόμη (κατά 1,3 φορές τη C_{max} και κατά 1,7 φορές την AUC) σε υγιείς ενήλικες. Συνιστάται προσαρμογή της δόσης της ρεσμετιρόμης όταν χορηγείται ταυτόχρονα με μέτριους αναστολείς του CYP2C8. Καθώς αναμένονται μεγαλύτερες αυξήσεις με ισχυρούς αναστολείς (π.χ. γεμφιβροζίλη), η χρήση τους δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.2).

Επιδράσεις της ρεσμετιρόμης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής (στατίνες)

Η επίδραση της ρεσμετιρόμης στη φαρμακοκινητική των στατινών (δηλ. σιμβαστατίνη, ροσουβαστατίνη, πραβαστατίνη και ατορβαστατίνη) αξιολογήθηκε βάσει μελετών σε υγιή άτομα:

- Σιμβαστατίνη: Η AUC αυξήθηκε κατά 1,7 φορές και η C_{max} κατά 1,4 φορές μετά από μία δόση σιμβαστατίνης των 20 mg σε συνδυασμό με ρεσμετιρόμη (100 mg/ημέρα).
- Ροσουβαστατίνη: Η AUC αυξήθηκε κατά 1,4 φορές και η C_{max} κατά 1,8 φορές μετά από εφάπαξ δόση ροσουβαστατίνης 20 mg σε συνδυασμό με ρεσμετιρόμη (100 mg/ημέρα).
- Πραβαστατίνη: Η AUC αυξήθηκε κατά 1,4 φορές και η C_{max} κατά 1,3 φορές μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης πραβαστατίνης 40 mg σε συνδυασμό με ρεσμετιρόμη (100 mg/ημέρα).
- Ατορβαστατίνη: Η AUC αυξήθηκε κατά 1,4 φορές χωρίς μεταβολή του C_{max} μετά από εφάπαξ δόση ατορβαστατίνης 20 mg σε συνδυασμό με ρεσμετιρόμη (100 mg/ημέρα).

Η ημερήσια δόση ροσουβαστατίνης και σιμβαστατίνης θα πρέπει να περιορίζεται σε 20 mg και η δόση πραβαστατίνης και ατορβαστατίνης σε 40 mg.

Υποσλώματα του CYP2C8

Η ρεσμετιρόμη είναι υπόστρομα και ήπιος αναστολέας του CYP2C8. Σε μια κλινική μελέτη με υγιείς συμμετέχοντες, η συγχορήγηση μίας από στόματος δόσης πιογλιταζόνης (15 mg), ενός μετρίως ευαίσθητου υποσλώματος CYP2C8, σε συνδυασμό με ρεσμετιρόμη (100 mg/ημέρα) είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της AUC της πιογλιταζόνης κατά 1,5 φορές, χωρίς καμία μεταβολή της C_{max} .

Παρόλο που δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης, συνιστάται κλινική παρακολούθηση όταν η ρεσμετιρόμη χρησιμοποιείται με ορισμένα υποσλώματα του CYP2C8 των οποίων μικρές αυξήσεις στην έκθεση μπορεί να οδηγήσουν σε σοβαρές ή σχετιζόμενες με τη δόση ανεπιθύμητες ενέργειες.

Αναστολείς των OATP1B1, OATP1B3 και BCRP

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της ρεσμετιρόμης όταν χορηγήθηκε ταυτόχρονα με κυκλοσπορίνη (αναστολέας των OATP1B1/1B3 και BCRP).

Βαρφαρίνη

Σε υγιή άτομα με σταθερό INR, η χορήγηση δόσης ρεσμετιρόμης (100 mg/ημέρα) για πολλαπλές ημέρες είχε ελάχιστη επίδραση στην AUC και στη C_{max} της R- και της S-βαρφαρίνης. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

4.6. Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της ρεσμετιρόμης σε εγκύους. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Ως προληπτικό μέτρο, είναι προτιμητέο να αποφεύγεται η χρήση της ρεσμετιρόμης κατά τη διάρκεια της κύησης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η ρεσμετιρόμη ή/και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογέννητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί η θεραπεία με ρεσμετιρόμη, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για την γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη γονιμότητα στον άνθρωπο. Οι μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επιδράσεις στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7. Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η ρεσμετιρόμη δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Οι συχνότερα αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι διάρροια, ναυτία και κνησμός.

Η διάρροια εμφανίστηκε συνήθως κατά την έναρξη της θεραπείας, ήταν ήπια έως μέτρια και αυτοπεριοριζόμενη, υποχώρησε κατά μέσο όρο σε 2 έως 3 εβδομάδες. Ο διάμεσος χρόνος για την πλήρη εξάλειψη της διάρροιας ήταν 3 έως 4 εβδομάδες. Ναυτία εμφανίστηκε κατά την έναρξη της θεραπείας και ήταν ήπια έως μέτρια, εμφανιζόμενη συχνότερα σε γυναίκες ασθενείς.

Άλλα σπάνια συμβάματα ήταν η χολοκυστίτιδα και η κνίδωση.

Ο συνηθέστερος λόγος διακοπής της θεραπείας σε όλες τις ηλικιακές ομάδες ήταν η διακοπή της θεραπείας του υποκειμένου.

Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Εκτός εάν ορίζεται διαφορετικά, οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών στον Πίνακα 1 βασίζονται στις συχνότητες ανεπιθύμητων συμβάντων όλων των αιτίων που προσδιορίστηκαν σε ασθενείς τυχαιοποιημένους στα διπλά τυφλά σκέλη θεραπείας των κλινικών μελετών φάσης 3 (MAESTRO-NASH και MAESTRO-NAFLD-1).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA και ανά συχνότητα: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Σε κάθε κατηγορία συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Πίνακας 1: Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών όπως προέκυψαν από τις μελέτες MAESTRO-NASH και στο MAESTRO-NAFLD-1

Κατηγορία/Οργανικό σύστημα	Συχνότητα: Ανεπιθύμητες ενέργειες
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Όχι συχνές: Ζάλη
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές: Διάρροια, ναυτία Όχι συχνές: Κοιλιακό άλγος, δυσκοιλιότητα, έμετος Σπάνιες: Αποφρακτική παγκρεατίτιδα ²
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Σπάνιες: Χολοκυστίτιδα ^{1,2} , χολολιθίαση Μη γνωστές: Ηπατοτοξικότητα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές: Κνησμός Όχι συχνές: Εξάνθημα Σπάνιες: Κνίδωση

¹ Ο όρος «χολοκυστίτιδα» περιλαμβάνει τους προτιμώμενους όρους για την πέτρα των χοληφόρων πόρων, τον κολικό χοληφόρων, τη διαστολή χοληφόρων, τη χολοκυστίτιδα, την οξεία χολοκυστίτιδα, τη χρόνια χολοκυστίτιδα και τη χολαγγειίτιδα.

² Στα σκέλη θεραπείας παρατηρήθηκε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης χολοκυστίτιδας και αποφρακτικής παγκρεατίτιδας (χολόλιθοι) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Ωστόσο, τα προσαρμοσμένα ποσοστά συχνότητας εμφάνισης των περιστατικών αυτών βάσει της έκθεσης (EAIRs) ήταν λιγότερα από 1 ανά 100 ανθρωποέτη σε όλα τα σκέλη θεραπείας.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αυξήσεις ηπατικών ενζύμων

Κατά τις πρώτες 4 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας με ρεσμετιρόμη παρατηρήθηκαν ήπιες αυξήσεις στα μέσα επίπεδα αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) και ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST). Οι αυξήσεις αυτές ήταν πιο συχνές σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ταυτόχρονη θεραπεία με στατίνη. Σε αμφότερα τα δοσολογικά σκέλη, η μέση αύξηση των τιμών της ALT και της AST ήταν μικρότερη από 1,5 φορές την αρχική τιμή στις 4 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας. Οι τιμές αυτές επανήλθαν στα αρχικά επίπεδα περίπου 8 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας.

Εξετάσεις λειτουργίας του θυρεοειδούς

Μέση μείωση των επιπέδων της ελεύθερης προορμόνης T4 (FT4) κατά 2%, 13% και 17% παρατηρήθηκε στους 12 μήνες σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο, ρεσμετιρόμη 80 mg μία φορά την ημέρα και ρεσμετιρόμη 100 mg μία φορά την ημέρα, αντίστοιχα, με ελάχιστες αλλαγές στην ενεργό ορμόνη T3 ή την TSH. Δεν υπήρξαν κλινικά ευρήματα που να συνδέονται με μειώσεις της FT4.

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Από τους 1794 ασθενείς με MASH που μετείχαν σε κλινικές μελέτες της ρεσμετιρόμης και έλαβαν τη συνιστώμενη δόση (80 mg ή 100 mg), οι 440 (25 %) ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω και οι 54 (3 %) ήταν ηλικίας 75 ετών και άνω. Τα ποσοστά διακοπής της θεραπείας μεταξύ των ηλικιωμένων ασθενών ηλικίας ≥ 65 ετών στη μελέτη MAESTRO-NASH ήταν υψηλότερα με τη δόση των 100 mg από ό,τι με τη δόση των 80 mg.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να

αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9. Υπερδοσολογία

Σε κλινικές μελέτες σε υγιή άτομα, η υψηλότερη δόση που δοκιμάστηκε ήταν 200 mg μία φορά την ημέρα για έως και 14 ημέρες, χωρίς αναφορές πρόσθετων ανεπιθύμητων ενεργειών.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται για σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο 4.8) και θα πρέπει να παρέχεται υποστηρικτική φροντίδα ανάλογα με τις ανάγκες.

Το φαρμακευτικό προϊόν είναι απίθανο να απομακρυνθεί με αιμοκάθαρση λόγω της υψηλής δέσμευσης πρωτεϊνών (βλ. παράγραφο 5.2).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Θεραπεία της χολής και του ήπατος, ηπατική θεραπεία, κωδικός ATC: A05BA11.

Μηχανισμός δράσης

Η ρεσμετιρόμη είναι μερικός αγωνιστής του υποδοχέα βήτα των θυρεοειδικών ορμονών (THR-β) στο ήπαρ. Σε μια δοκιμασία λειτουργικότητας *in vitro* για την ενεργοποίηση του THR-β η ρεσμετιρόμη επέφερε 83,8% της μέγιστης απόκρισης σε σύγκριση με την τριωδοθυρονίνη (T3), με EC₅₀ τα 0,21 μΜ. Η ίδια δοκιμασία λειτουργικότητας για τον αγωνιστή του υποδοχέα άλφα των θυρεοειδικών ορμονών (THR-α) κατέδειξε αποτελεσματικότητα της ρεσμετιρόμης 48,6% σε σχέση με την T3, με EC₅₀ τα 3,74 μΜ. Ο υποδοχέας THR-β είναι η κυρίαρχη μορφή των THR στο ήπαρ. Η διέγερση του THR-β στο ήπαρ βελτιώνει τη λειτουργία των μιτοχονδρίων και τον μεταβολισμό των λιπιδίων, ενώ αυξάνει και τη β-οξείδωση των λιπαρών οξέων, μειώνοντας κατ' αυτόν τον τρόπο την τοξικότητα του λίπους στο ήπαρ, τη φλεγμονή και την ίνωση του ήπατος. Ο αγωνιστής THR-β της ρεσμετιρόμης στο ήπαρ είναι ιδιαίτερα σημαντικός για τη θεραπεία της MASH και προκαλεί την ελαχιστοποίηση της δραστηριότητας του THR-α σε ιστούς μη στόχους όπως η καρδιά και τα οστά.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Περιεκτικότητα λίπους στο ήπαρ

Η ρεσμετιρόμη μειώνει την περιεκτικότητα του λίπους στο ήπαρ, όπως αυτή μετράται βάσει της πυκνότητας των πρωτονίων στο κλάσμα λίπους μέσω απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού (MRI-PDFF) ή μέσω ελεγχόμενης εξασθενημένης παραμέτρου (CAP) στο πλαίσιο ελαστογραφίας του ήπατος (FibroScan). Μέσω της μεθόδου MRI-PDFF, μειώσεις της περιεκτικότητας του λίπους στο ήπαρ παρατηρήθηκαν σε 16 (πρώτη αξιολόγηση) και 52 εβδομάδες θεραπείας. Μέσω της μεθόδου CAP, μειώσεις της περιεκτικότητας του λίπους στο ήπαρ παρατηρήθηκαν σε 52 εβδομάδες θεραπείας.

Μείωση λιπιδίων

Η ρεσμετιρόμη μειώνει τα επίπεδα της χοληστερόλης χαμηλής πυκνότητας (λιποπρωτεΐνη LDL), της απολιποπρωτεΐνης B, της λιποπρωτεΐνης (α) και των τριγλυκεριδίων στο αίμα. Μειώσεις σε όλα τα τελικά σημεία για τα λιπίδια παρατηρήθηκαν αρχικά μετά από 4 εβδομάδες (η πρώτη αξιολόγηση) και διατηρήθηκαν από 24 έως και 52 εβδομάδες θεραπείας.

Προορμόνη FT4

Μειώσεις στις συγκεντρώσεις της προορμόνης FT4 παρατηρήθηκαν κατά την πρώτη αξιολόγηση, στις 4 εβδομάδες θεραπείας. Παρόμοιες μειώσεις της FT4 παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Δεσμευτική σφαιρίνη των ορμονών του φύλου (SHBG)

Η ρεσμετιρόμη αύξησε τις συγκεντρώσεις σφαιρίνης δέσμευσης ορμονών του φύλου (SHBG) κατά την πρώτη αξιολόγηση που πραγματοποιήθηκε στις 4 εβδομάδες θεραπείας, καθώς και σε μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας· έως την εβδομάδα 52, η SHBG αυξήθηκε από την αρχική τιμή της κατά 145 % (95 % ΔΕ: 128,160 %) με τη δόση των 80 mg, 205 % (95 % ΔΕ: 182,229 %) με τη δόση των 100 mg και -0,4 % (95 % ΔΕ: -4,2%) με το εικονικό φάρμακο. Καμία γνωστή ανεπιθύμητη ενέργεια δεν συσχετίστηκε με την αύξηση των συγκεντρώσεων της SHBG.

Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία

Η δόση 200 mg χορηγούμενη για 7 ημέρες, η ρεσμετιρόμη δεν παράτεινε το διάστημα QT, το διάστημα PR και το διάστημα QRS, ούτε άλλαξε τον καρδιακό ρυθμό σε μια μελέτη με υγιή άτομα.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα της ρεσμετιρόμης μελετήθηκε σε μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη σε ασθενείς με MASH και ηπατική ίνωση (MAESTRO-NASH). Τα αποτελέσματα μέρους της 54 μηνών διάρκειας της μελέτης MAESTRO-NASH βρίσκονται σε εξέλιξη. Τα διπλά πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία της ανάλυσης στις 52 εβδομάδες αφορούσαν τις επιδράσεις της ρεσμετιρόμης έναντι του εικονικού φαρμάκου ως προς τα εξής: 1) το ποσοστό των ασθενών με εξάλειψη της NASH [διόγκωση των ηπατικών κυττάρων (ballooning) 0, φλεγμονή 0,1] που σχετίζεται με μείωση της βαθμολογίας της δραστηριότητας της NAFLD (NAS) τουλάχιστον κατά 2 βαθμούς και χωρίς επιδείνωση της ίνωσης μέσω βιοψία ήπατος, και 2) την ιστολογική βελτίωση από την τιμή αναφοράς που καταδείχθηκε με τη βελτίωση της ίνωσης τουλάχιστον κατά 1 βαθμό [σύστημα δικτύου κλινικής έρευνας NASH (Clinical Research Network)] μέσω βιοψίας ήπατος, χωρίς επιδείνωση της NAS (συνολικά τρία στοιχεία της NAS: διόγκωση των ηπατικών κυττάρων, φλεγμονή και στεάτωση).

Στη μελέτη MAESTRO-NASH συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με μεταβολικούς παράγοντες κινδύνου των οποίων η αρχική τιμή ή τιμή από την πρόσφατη βιοψία ήπατος έδειχνε NASH με βαθμολογία δραστηριότητας (NAS) τουλάχιστον 4 και στάδιο ίνωσης 2 ή 3.

Κατά την αξιολόγηση στις 52 εβδομάδες θεραπείας μετείχαν 917 ασθενείς με στάδιο ίνωσης F2 ή F3 οι οποίοι έλαβαν ρεσμετιρόμη 80 mg (n=306), ρεσμετιρόμη 100 mg (n=308) ή εικονικό φάρμακο (n=303) μία φορά την ημέρα, σε συνδυασμό με συμβουλευτική σε θέματα τρόπου ζωής σχετικά με τη διατροφή και την άσκηση. Οι ασθενείς λάμβαναν σταθερές δόσεις φαρμακευτικών προϊόντων για την αντιμετώπιση διαβήτη, δυσλιπιδαιμίας και υπέρτασης. Οι ασθενείς διαστρωματώθηκαν ανάλογα με την αρχική κατάσταση του διαβήτη τύπου 2 (παρούσα/απούσα) και το στάδιο της ίνωσης.

Τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου μεταξύ των σκελών θεραπείας εξισορροπήθηκαν κατά την έναρξη της θεραπείας. Η μέση ηλικία κατά την έναρξη της μελέτης ήταν 57 (τυπική απόκλιση 11) έτη. Το 25 % των ασθενών ήταν ηλικίας άνω των 65 ετών και το 2 % των ασθενών ήταν ηλικίας 75 ετών ή μεγαλύτερο. Συνολικά, το 56% ήταν γυναίκες, η εθνοτική καταγωγή των ασθενών κατά 21% ισπανόφωνοι και οι φυλές κατά 89% λευκή, 3% άλλη, 3% ασιατική και 2% μαύρη. Ο μέσος ΔΜΣ ήταν 36 (7) και το μέσο σωματικό βάρος ήταν 101 (23) κιλά. Τα βασικά χαρακτηριστικά της νόσου και της συννοσηρότητας παρουσιάζονται στον πίνακα 2.

Πίνακας 2: Βασικά χαρακτηριστικά της νόσου και της συννοσηρότητας σε ασθενείς σταδίου ίνωσης F2 και F3 που μετέχουν στη μελέτη MAESTRO-NASH

	Συνολικά (N = 917)
Διαβήτης τύπου 2, n (%)	614 (67)
Υπέρταση, n (%)	715 (78)
Δυσλιπιδαιμία, n (%)	652 (71)
Χρήση στατίνης, n (%)	441 (48)
Χρήση θυροξίνης, n (%)	124 (14)
FibroScan VCTE (kPa), διάμεση τιμή (Q1, Q3)	12(10, 15)
FibroScan CAP (dB/m), διάμεση τιμή (Q1, Q3)	350(321, 378)
MRI-PDFF (%), διάμεση τιμή (Q1, Q3)	17 (13, 22)
Στάδιο ίνωσης	
F2, n (%)	319 (35)
F3, n (%)	583 (64)
Βαθμολογία NAS κατά τη διαλογή ≥ 5 , n (%)	770 (84)
Βαθμολογία ELF (n = 905), διάμεση τιμή (Q1, Q3)	9,7 (9,2, 10,4)
Δείκτης σταδίου ίνωσης Fib-4 (n = 915), διάμεση τιμή (Q1, Q3)	1,3 (1,0, 1,8)

Σημείωση: Για τους σκοπούς της διαστρωμάτωσης και της ανάλυσης, οι ασθενείς σταδίου F4 κατά την αρχική φάση θεωρήθηκαν ως ασθενείς σταδίου F3 και περιλαμβάνονται στους αριθμούς F3.

Οι δόσεις των 80 και 100 mg ρεσμετιρόμης πέτυχαν και τα δύο πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία με στατιστικά σημαντική βελτίωση στην εξάλειψη της NASH και στη βελτίωση της ίνωσης (κατά 1 στάδιο) σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (πίνακας 3). Για τον προσδιορισμό άλλων καταληκτικών σημείων της μελέτης τα διαστήματα εμπιστοσύνης δεν ελέγχθηκαν. Τα αποτελέσματα όσον αφορά την εξάλειψη της NASH και τη βελτίωση της ίνωσης ήταν συνεκτικά ανεξάρτητα από την ηλικία, το φύλο, την κατάσταση του διαβήτη και το αρχικό στάδιο της ίνωσης. Η εξάλειψη της NASH και η βελτίωση της ίνωσης (συνδυαστικά), καθώς και η μείωση της ίνωσης σε στάδιο 2 βελτιώθηκαν και με τις δύο δόσεις ρεσμετιρόμης σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (πίνακας 3).

Πίνακας 3: Επίδραση της ρεσμετιρόμης στο πρωτεΐν τελικό σημείο βιοψίας ήπατος την εβδομάδα 52 σε ασθενείς με στάδιο ίνωσης F2/F3 της μελέτης MAESTRO-NASH

Τελικό σημείο της εβδομάδας 52	Ρεσμετιρόμη 80 mg (N = 300)	Ρεσμετιρόμη 100 mg (N = 306)	Εικονικό φάρμακο (N = 300)
Εξάλειψη NASH (%)	26	30	10
Ποσοστιαία διαφορά έναντι του εικονικού φαρμάκου (ΔΕ 95%)	16 (11, 22)	21 (15, 26)	
Τιμή p	< 0,0001	< 0,0001	
Βελτίωση ίνωσης (%)	27	29	17
Ποσοστιαία διαφορά έναντι του εικονικού φαρμάκου (ΔΕ 95%)	9 (4, 15)	12 (6, 18)	
Τιμή p	0,0017	< 0,0001	

Σημείωση: Τα δεδομένα που λείπουν αφορούν μη αποκρινόντες ασθενείς. Επιπλέον, αποκλείστηκαν 11 ασθενείς των οποίων οι βιοψίες καθυστέρησαν πέραν του χρονικού περιθωρίου ανάλυσης λόγω προβλημάτων που σχετίζονται με τη νόσο COVID.

Με τη ρεσμετιρόμη, την εβδομάδα 12 παρατηρήθηκαν μειώσεις στα ηπατικά ένζυμα σε σχέση με την αρχική τιμή, σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο, συνέχισαν δε να μειώνονται επί 1 έτος (πίνακας 4).

Πίνακας 4: Μέση ποσοστιαία μεταβολή των ηπατικών ενζύμων από την αρχική τιμή έως την εβδομάδα 48 στους ασθενείς με στάδιο ίνωσης F2-F3 – ANCOVA κατ’ εφαρμογήν πολλαπλών καταλογιζόμενων τιμών με βάση το εικονικό φάρμακο (CR) (Εβδομάδα 52 Τροποποιημένος πληθυσμός προοριζόμενος για θεραπεία – στάδια F2/F3)

Παράμετρος	Ρεσμετιρόμη 80 mg N = 305	Ρεσμετιρόμη 100 mg N = 308	Εικονικό φάρμακο N = 303
ALT (% CFB) Σε σχέση με το εικονικό φάρμακο	-17,2 -18,2 (-27,0, -9,5)	-22,5 -23,6 (-32,5, -14,7)	1,0
AST (% CFB) Σε σχέση με το εικονικό φάρμακο	-13,8 -17,4(-25,7, -9,1)	-18,7 -22,2(-30,7, -13,8)	3,6
GGT (% CFB) Σε σχέση με το εικονικό φάρμακο	-21,8 -27,5(-36,8, -18,1)	-27,4 -32,0(-42,7, -23,4)	5,7

ANCOVA = ανάλυση της συνδιακύμανσης· % CFB = % μεταβολή σε σχέση με την αρχική τιμή· CI = διάστημα εμπιστοσύνης· CR = αντίγραφο αναφοράς

Σημείωση: n = αριθμός ασθενών που χρησιμοποιήθηκαν για τον υπολογισμό του LSM (βαθμός ηπατικής σκληρότητας) μετά τον καταλογισμό (οι ασθενείς για τους οποίους δεν υπήρχαν αρχικά δεδομένα δεν ελήφθησαν υπόψη στον καταλογισμό).

Σημείωση: Σε αυτήν την ανάλυση περιλαμβάνονται ασθενείς σταδίου F3 κατά την αρχική επιλογή και την επαναξιολόγηση ως σταδίου F4 από οποιονδήποτε παθολόγο.

% CFB = ποσοστιαία μεταβολή σε σχέση με την αρχική τιμή

Για μια σειρά βιοδεικτών της NASH σε ασθενείς με αυξημένη αρχική τιμή, παρατηρήθηκαν μεγαλύτερες βελτιώσεις έως την εβδομάδα 52 σε όσους έλαβαν θεραπεία με ρεσμετιρόμη έναντι των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο, συμπεριλαμβανομένης της βαθμολογίας των CK-18, ELF, PIIINP, TIPP-1 και υαλουρονικού οξέος (HA).

Τα αποτελέσματα απεικόνισης των καταληκτικών σημείων συνολικά έδειξαν υποστήριξη της πρωτογενούς αξιολόγησης, όπως φαίνεται στον ακόλουθο πίνακα (πίνακας 5).

Πίνακας 5: Μέση μεταβολή της απεικόνισης των καταληκτικών σημείων από την αρχική τιμή την εβδομάδα 52 σε ασθενείς σταδίου F2/F3 – ANCOVA κατ’ εφαρμογήν πολλαπλών καταλογιζόμενων τιμών με βάση το εικονικό φάρμακο (CR) (εβδομάδα 52, τροποποιημένος πληθυσμός προοριζόμενος για θεραπεία – στάδια ίνωσης F2/F3)

Παράμετρος	Ρεσμετιρόμη 80 mg	Ρεσμετιρόμη 100 mg	Εικονικό φάρμακο
N	294	299	290
Fibroscan VCTE (kPa) (CFB) Σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (ΔΕ 95%)	-2,3 -0,82 (-1,7, 0,01)	-3,0 -1,5 (-2,4, -0,7)	-1,5
N	291	298	289
Fibroscan CAP (dB/m) (CFB) Σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (ΔΕ 95%)	-36,0 -21,0 (-30,5, -11,6)	-37,1 -22,2 (-31,4, -12,9)	-15,0

ANCOVA = ανάλυση συνδιακύμανσης, CFB = μεταβολή από την αρχική τιμή, ΔΕ = διάστημα εμπιστοσύνης, CR = αντίγραφο αναφοράς

Σημείωση: n = αριθμός ασθενών που χρησιμοποιήθηκαν για τον υπολογισμό του LSM (βαθμός ηπατικής σκληρότητας) μετά τον καταλογισμό (οι ασθενείς για τους οποίους δεν υπήρχαν αρχικά δεδομένα δεν ελήφθησαν υπόψη στον καταλογισμό).

Σημείωση: Σε αυτήν την ανάλυση περιλαμβάνονται ασθενείς σταδίου F3 κατά την αρχική επιλογή και την επαναξιολόγηση ως σταδίου F4 από οποιονδήποτε παθολόγο.

Η ρεσμετιρόμη μείωσε τα σωματίδια λιπιδίων και λιποπρωτεϊνών σε μεγαλύτερο βαθμό από ό,τι το εικονικό φάρμακο (πίνακας 6). Την εβδομάδα 24, η ρεσμετιρόμη μείωσε σημαντικά την LDL-C, το

βασικό δευτερεύον τελικό σημείο της μελέτης MAESTRO-NASH και με τις δύο δόσεις που μελετήθηκαν.

Πίνακας 6: Μέση ποσοστιαία μεταβολή της LDL-C από την αρχική τιμή έως την εβδομάδα 52 σε ασθενείς σταδίων F2/F3

Παράμετρος	Ρεσμετιρόμη 80 mg	Ρεσμετιρόμη 100 mg	Εικονικό φάρμακο
N	305	308	303
LDL-C (% CFB)	-13,3	-17,6	0
Σε σχέση με το εικονικό φάρμακο	-13,5 (-17,9, -9,5)	-17,9 (-22,0, -13,8)	

Σημείωση: Ο αριθμός N βασίζεται σε 917 συνολικούς ασθενείς μείον έναν ασθενή στην ομάδα ρεσμετιρόμης 80 mg, χωρίς αρχική τιμή LDL-C.

Σημείωση: Τα ελλείποντα δεδομένα καταλογίζονται βάσει της μεθόδου πολλαπλών καταλογιζόμενων τιμών του εικονικού φαρμάκου (CR)

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με τη ρεσμετιρόμη σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για τη θεραπεία της στεατοηπατίτιδας που σχετίζεται με τη μεταβολική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Έγκριση υπό όρους

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν και η παρούσα ΠΧΠ θα επικαιροποιείται αναλόγως.

5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά από την άπαξ ημερησίως χορήγηση των δόσεων, η σταθερή κατάσταση επιτυγχάνεται συνήθως εντός 3 έως 6 ημερών θεραπείας. Η σταθερή κατάσταση με δόσεις ρεσμετιρόμης μεταξύ 40 mg (0,5 φορές της χαμηλότερης εγκεκριμένης συνιστώμενης δόσης) και των 100 mg αυξάνεται αναλογικά. Με τις δόσεις ρεσμετιρόμης των 100 mg και των 200 mg (2 φορές την υψηλότερη εγκεκριμένη συνιστώμενη δόση) η σταθερή κατάσταση αυξάνεται κατά περίπου 5,6 φορές περισσότερο από ό,τι με τις δόσεις που την αυξάνουν αναλογικά. Η έκθεση στη ρεσμετιρόμη αυξήθηκε κατά 1,5 έως 3 φορές μετά τη χορήγηση της άπαξ ημερήσιας δόσης. Ωστόσο, ο μεταβολίτης MGL-3623 δεν συσσωρεύεται. Η εκτιμώμενη συστηματική έκθεση των ασθενών με MASH σταθερής κατάστασης στη ρεσμετιρόμη που προκύπτει από τη μοντελοποίηση της φαρμακοκινητικής (PK) του πληθυσμού συνοψίζεται στον πίνακα 7 κατωτέρω. Η έκθεση στη ρεσμετιρόμη είναι παρόμοια στους ασθενείς με MASH σταδίου ίνωσης F2 και σταδίου ίνωσης F3.

Πίνακας 7: Εκτιμώμενη συστηματική έκθεση στη ρεσμετιρόμη ασθενών με MASH με ίνωση (F2 και F3) σε σταθερή κατάσταση

	Ρεσμετιρόμη 80 mg Μέσος όρος (CV%)	Ρεσμετιρόμη 100 mg Μέσος όρος (CV%)
C _{max, ss} (ng/mL)	773 (45,4)	953 (46,1)
AUC _{tau, ss} (ng * h/mL)	5780 (66,1)	7740 (71,8)

Απορρόφηση

Ο μέσος χρόνος έως τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (T_{max}) είναι περίπου 4 ώρες μετά από πολλαπλές ημερήσιες δόσεις ρεσμετιρόμης 80 mg ή 100 mg.

Επίδραση της τροφής

Η ταυτόχρονη χορήγηση γεύματος υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά (περίπου 150, 250 και 500-600 θερμίδες από πρωτεΐνες, υδατάνθρακες και λίπος, αντίστοιχα) δεν είχε καμία κλινικά σημαντική επίδραση στη βιοδιαθεσιμότητα της από του στόματος χορηγούμενης ρεσμετιρόμης. Η ταυτόχρονη χορήγηση τροφής είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της C_{max} κατά 33%, τη μείωση της AUC κατά 11% και την καθυστέρηση της διάμεσης τιμής T_{max} κατά περίπου 2 ώρες σε σύγκριση με τη χορήγηση υπό καθεστώς νηστείας.

Κατανομή

Ο φαινομενικός όγκος κατανομής (V_d/F) της ρεσμετιρόμης σε σταθερή κατάσταση σχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με το σωματικό βάρος. Με βάση την ανάλυση της PK του πληθυσμού, η διάμεση τιμή V_d/F των ασθενών με MASH, με στάδιο ίνωσης F2/F3 σε σταθερή κατάσταση και μέσο σωματικό βάρος 99 kg, ήταν 62,8 L. Πάνω από το 99 % της ρεσμετιρόμης δεσμεύεται στις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Βιομετασχηματισμός

Μελέτες *in vitro* κατέδειξαν ότι η ρεσμετιρόμη μεταβολίζεται εν μέρει από το CYP2C8 και αποτελεί υπόστρωμα μεταφορέων, όπως των OATP1B1, OATP1B3 και BCRP.

Η ρεσμετιρόμη έχει δύο βασικούς μεταβολίτες: οξαλικό οξύ και MGL-3623. Ο μεταβολίτης MGL-3623 είναι περίπου 30 φορές λιγότερο δραστήσιος στην THR- β από ό,τι η ρεσμετιρόμη. Ο MGL-3623 αντιπροσώπευε περίπου το 16 % και το οξαλικό οξύ περίπου το 15 % της συνολικής AUC της ρεσμετιρόμης στο πλάσμα σε μελέτη ισοζυγίου μάζας επαναλαμβανόμενης δόσης από του στόματος με χρήση διαλύματος 100 mg ρεσμετιρόμης. Ο MGL-3623 δεν συσσωρεύεται με επαναλαμβανόμενη δοσολογία ρεσμετιρόμης.

Αποβολή

Βάσει ανάλυσης της φαρμακοκινητικής του πληθυσμού, σε ασθενείς με MASH σταδίου ίνωσης F2/F3, ο διάμεσος τελικός χρόνος ημιζωής της ρεσμετιρόμης στο πλάσμα ($t_{1/2}$) είναι 4,5 ώρες. Η μέση φαινόμενη κάθαρση (CL/F) σε σταθερή κατάσταση είναι 18,6 (64,4%) L/h.

Ειδικοί πληθυσμοί

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Η χρήση ρεσμετιρόμης θα πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση ή μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία B ή C κατά Child-Pugh) αυξάνει τη C_{max} και την AUC της ρεσμετιρόμης, γεγονός που μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών.

Η κατανομή της ρεσμετιρόμης και του μεταβολίτη της συγκρίθηκε με ασθενείς χωρίς MASH με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (ήπια [$N = 10$], μέτρια [$N = 10$] και σοβαρή [$N = 3$] όπως υποδεικνύεται από τη μέθοδο Child-Pugh) και με ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία ($n = 8$) μετά από επαναλαμβανόμενη δόση 80 mg ρεσμετιρόμης επί 6 ημέρες.

Σε σύγκριση με τους ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση δόσης 80 mg για 6 ημέρες, η εκατοστιαία αναλογία του γεωμετρικού μέσου της AUC για τη ρεσμετιρόμη ήταν 115 %, 303 % και 2.350 % σε ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή έκπτωση της

ηπατικής λειτουργίας, αντίστοιχα. Η εκατοστιαία αναλογία των γεωμετρικών μέσων για τη C_{max} ήταν 133 %, 196 % και 919 %, αντίστοιχα (βλ. ενότητα 4.2).

Η κατανομή της ρεσμετιρόμης και του μεταβολίτη της συγκρίθηκε σε ασθενείς με MASH, με κίρρωτική MASH κατηγοριοποιημένη σε ήπια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (κατηγορία A κατά Child-Pugh) και μη κίρρωτική MASH, μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση δόσης 100 mg ρεσμετιρόμης επί 6 ημέρες. Η φαρμακοκινητική κατανομή της ρεσμετιρόμης δεν μεταβλήθηκε στους ασθενείς με κίρρωτική MASH ήπιας έκπτωσης της ηπατικής λειτουργίας (κατηγορία A κατά Child-Pugh) σε σύγκριση με ασθενείς με μη κίρρωτική MASH. Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (κίρρωση κατηγορίας A κατά Child-Pugh).

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ρεσμετιρόμης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε ασθενείς με κίρρωτική MASH

Νεφρική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της ρεσμετιρόμης και του μεταβολίτη αυτής MGL-3623 αξιολογήθηκαν σε άτομα με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Η νεφρική απέκκριση αποτελεί δευτερεύουσα οδό απομάκρυνσης. Σε ασθενείς με ήπια και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, η έκθεση στη ρεσμετιρόμη ήταν συγκρίσιμη με αυτήν των ασθενών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και δεν ήταν κλινικά συναφής. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ($eGFR < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), η επαναλαμβανόμενη δόση ρεσμετιρόμης προκάλεσε αύξηση της AUC κατά 1,5 φορές περίπου και αύξηση της C_{max} κατά 1,3 φορές σε σύγκριση με αντίστοιχους υγιείς μάρτυρες. Η έκθεση στον μεταβολίτη MGL-3623 αυξήθηκε σε μικρότερο βαθμό. Οι αυξήσεις αυτές παρέμειναν εντός της ορίων μεταβλητότητας που παρατηρήθηκαν στον γενικό πληθυσμό με τη συνιστώμενη δόση. Επισημαίνεται ότι οι παρατηρηθείσες αλλαγές στην έκθεση δεν σχετίζονταν με κλινικά σημαντικές αλλοιώσεις των φαρμακοδυναμικών δεικτών (συμπεριλαμβανομένων των θυρεοειδικών ορμονών, των λιπιδίων και της SHBG) ούτε με σήματα ασφαλείας. Ως εκ τούτου, δεν κρίνεται απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Η PK της ρεσμετιρόμης δεν επηρεάστηκε από την ηλικία (< 65 ετών και ≥ 65 ετών), το φύλο ή τη φυλή. Οι επιδράσεις της εθνοτικής καταγωγής δεν αξιολογήθηκαν.

Τα αποτελέσματα από το μοντέλο PK του πληθυσμού υποδηλώνουν ταχύτερη κάθαρση της ρεσμετιρόμης σε ασθενείς με υψηλότερο σωματικό βάρος (βλ. παράγραφο 4.2). Στο μοντέλο έκθεσης-απόκρισης της ρεσμετιρόμης δεν εντοπίστηκε καμία άλλη παράμετρος, εκτός από το σωματικό βάρος, η οποία να επηρέασε τις παραμέτρους αποτελεσματικότητας.

5.3. Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφαλείας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και γονοτοξικότητας.

Καρκινογένεση

Σε μια διετή μελέτη σε ποντικούς CD-1, η ρεσμετιρόμη προκάλεσε λειομύωμα ή λειομυοσάρκωμα στη μήτρα σε δόση 100 mg/kg/ημέρα (51 φορές μεγαλύτερη από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση με βάση την AUC). Δεν παρατηρήθηκαν ογκογόνες επιδράσεις σε θηλυκούς ποντικούς με δόσεις έως και 30 mg/kg/ημέρα (14 φορές η μέγιστη συνιστώμενη δόση βάσει της AUC) ή σε αρσενικούς ποντικούς με δόσεις έως και 100 mg/kg/ημέρα (35 φορές η μέγιστη συνιστώμενη δόση βάσει της AUC).

Σε 2ετή μελέτη σε αρουραίους Sprague-Dawley, η ρεσμετιρόμη παρήγαγε καλοήγη ινοαδενώματα στον μαστικό αδέντα των αρσενικών με δόση 30 mg/kg/ημέρα (6,5 φορές μεγαλύτερη από τη μέγιστη

συνιστώμενη δόση βάσει της AUC). Δεν παρατηρήθηκαν ογκογόνες επιδράσεις σε αρσενικούς αρουραίους με δόσεις έως 6 mg/kg/ημέρα (3,7 φορές η μέγιστη συνιστώμενη δόση βάσει της AUC) ή σε θηλυκούς αρουραίους με δόσεις έως 30 mg/kg/ημέρα (3,4 φορές η μέγιστη συνιστώμενη δόση βάσει της AUC).

Γονιμότητα, αναπαραγωγική και αναπτυξιακή τοξικότητα

Σε μελέτη γονιμότητας και πρώιμης εμβρυϊκής ανάπτυξης σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους, δεν υπήρξαν δυσμενείς επιδράσεις της ρεσμετιρόμης στη γονιμότητα των αρσενικών ή των θηλυκών, στα αναπαραγωγικά όργανα, στην αναπαραγωγική λειτουργία ή στην πρώιμη εμβρυϊκή ανάπτυξη με από στόματος χορηγούμενες δόσεις έως και 30 mg/kg/ημέρα (6,9 και 2,6 φορές η μέγιστη συνιστώμενη δόση με βάση την AUC, για τους αρσενικούς και τους θηλυκούς αντίστοιχα).

Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στην εμβρυϊκή ανάπτυξη σε κυοφορούντες αρουραίους που έλαβαν από στόματος δόση έως 100 mg/kg/ημέρα (21 φορές μεγαλύτερη από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση βάσει της AUC) ή σε κυοφορούντα κουνέλια που έλαβαν από του στόματος δόση έως και 30 mg/kg/ημέρα (2,8 φορές μεγαλύτερη από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση βάσει της AUC) κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1. Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Μαννιτόλη
Καρμελλόζη νατρίουχος διασταυρούμενη
Κολλοειδές άνυδρο διοξείδιο του πυριτίου
Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη δισκίου

Rezdiffra 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Πολυ(βινυλική αλκοόλη)
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Πολυαιθυλενογλυκόλη
Τάλκης

Rezdiffra 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Πολυ(βινυλική αλκοόλη)
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Πολυαιθυλενογλυκόλη
Τάλκης
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

Rezdiffra 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Πολυ(βινυλική αλκοόλη)
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Πολυαιθυλενογλυκόλη
Τάλκης
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)

6.2. Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3. Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30 °C.

6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Rezdiffra διατίθενται σε κυψέλες από PVC/PCTFE με κάλυμμα από φύλλο αλουμινίου.

Συσκευασία 28 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

6.6. Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Dublin
D06 H685
Ιρλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/25/1962/001
EU/1/25/1962/002
EU/1/25/1962/003

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**
- Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Corden Pharma GmbH
Otto-Hahn-Strasse 1
68723 Plankstadt
Γερμανία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στο άρθρο 9 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 507/2006 και, συνεπώς, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει PSURs κάθε 6 μήνες.

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ

Δεδομένου ότι αυτή είναι μια άδεια κυκλοφορίας με έγκριση υπό όρους και σύμφωνα με το άρθρο 14-α του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει, εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου τα ακόλουθα μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Για την επιβεβαίωση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της ρεσμετιρόμης σε ενήλικες με στεατοηπατίτιδα σχετιζόμενη με μη κίρρωτική μεταβολική δυσλειτουργία (MASH) με μέτρια έως προχωρημένη ηπατική ίνωση (στάδια ίνωσης F2 έως F3), ο ΚΑΚ υποβάλλει τα τελικά αποτελέσματα της μελέτης MGL-3196-11 (MAESTRO-NASH), μιας διπλά τυφλής, τυχαιοποιημένης, ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο μελέτης φάσης ΙΙΙ.	31 Μαρτίου 2029
Προκειμένου να επιβεβαιωθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ρεσμετιρόμης σε ενήλικες με στεατοηπατίτιδα σχετιζόμενη με μη κίρρωτική μεταβολική δυσλειτουργία (MASH) με μέτρια έως προχωρημένη ηπατική ίνωση (στάδια ίνωσης F2 έως F3), ο ΚΑΚ υποβάλλει τα τελικά αποτελέσματα της μελέτης MGL-3196-19 (MAESTRO-NASH OUTCOMES), μιας διπλά τυφλής, τυχαιοποιημένης, ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο μελέτης φάσης ΙΙΙ.	31 Μαρτίου 2028

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rezdiffra 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ρεσμετιρόμη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 60 mg ρεσμετιρόμης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30 °C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Dublin
D06 H685
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/25/1962/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Rezdiffra 60 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΕΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rezdiffra 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ρεσμετιρόμη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rezdiffra 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ρεσμετιρόμη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 80 mg ρεσμετιρόμης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30 °C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Dublin
D06 H685
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/25/1962/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Rezdiffra 80 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΕΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rezdiffra 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ρεσμετιρόμη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rezdiffra 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ρεσμετιρόμη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg ρεσμετιρόμης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30 °C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Dublin
D06 H685
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/25/1962/003

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Rezdiffra 100 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΕΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rezdiffra 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ρεσμετιρόμη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Rezdiffra 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Rezdiffra 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Rezdiffra 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ρεσμετιρόμη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλ. παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Rezdiffra και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Rezdiffra
3. Πώς να πάρετε το Rezdiffra
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Rezdiffra
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Rezdiffra και ποια είναι η χρήση του

Το Rezdiffra περιέχει τη δραστική ουσία ρεσμετιρόμη.

Το Rezdiffra είναι φάρμακο που χρησιμοποιείται σε ενήλικες για τη θεραπεία της σχετιζόμενης με τη μεταβολική δυσλειτουργία στεατοηπατίτιδας (MASH). Η MASH είναι ηπατική νόσος κατά την οποία λιπώδης ιστός συσσωρεύεται στο ήπαρ και μπορεί να προκαλέσει φλεγμονή και βλάβες στα ηπατικά κύτταρα. Το Rezdiffra χορηγείται σε ενήλικες που έχουν υποστεί φλεγμονή και κυτταρική βλάβη, με αποτέλεσμα τη δημιουργία μέτριας ουλής (ίνωση σταδίου 2) ή σημαντικής ουλής (ίνωση σταδίου 3).

Η δραστική ουσία του Rezdiffra, η ρεσμετιρόμη, δρα δεσμεύοντας και ενεργοποιώντας μια πρωτεΐνη που ονομάζεται υποδοχέας βήτα των θυρεοειδικών ορμονών (THR-β) σε έναν τύπο κυττάρων του ήπατος που ονομάζονται ηπατικά κύτταρα. Στους ασθενείς με MASH, ο THR-β λειτουργεί λιγότερο. Με την ενεργοποίηση του THR-β στο ήπαρ, η ρεσμετιρόμη αυξάνει τη διάσπαση του λίπους. Με τον τρόπο αυτό μειώνεται η ποσότητα λίπους που αποθηκεύεται στο ήπαρ, γεγονός που μπορεί να συμβάλει στη μείωση της φλεγμονής, της ίνωσης και στη βελτίωση της λειτουργίας του.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Rezdiffra

Μην πάρετε το Rezdiffra

- Σε περίπτωση αλλεργίας στη ρεσμετιρόμη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Rezdiffra.

Ειδικότερα, ενημερώστε τον γιατρό σας εάν:

- έχετε ηπατικά προβλήματα εκτός της MASH, όπως ηπατική λοίμωξη, συμπεριλαμβανομένης της ιογενούς ηπατίτιδας (φλεγμονή του ήπατος που προκαλείται από ιογενή λοίμωξη) ή οποιαδήποτε ηπατική νόσο που επηρεάζει το ανοσοποιητικό σύστημα (τη φυσική άμυνα του οργανισμού). Σε αυτές περιλαμβάνονται η αυτοάνοση ηπατίτιδα (φλεγμονή του ήπατος που προκαλείται από το ανοσοποιητικό σύστημα και προσβάλλει τα κύτταρα του ίδιου του οργανισμού) και η πρωτοπαθής χολική χολαγγειίτιδα (ηπατική βλάβη που προκαλείται όταν το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται στους χολικούς πόρους, στους σωλήνες που μεταφέρουν τη χολή από το ήπαρ)
- πίνετε οινόπνευματώδη ποτά ή έχετε ηπατική βλάβη λόγω κατανάλωσης οινόπνευματος
- έχετε προβλήματα στη χοληδόχο κύστη, συμπεριλαμβανομένων των χολόλιθων (μικρές πέτρες, συνήθως από χοληστερόλη, που σχηματίζονται στη χοληδόχο κύστη)

Παιδιά και έφηβοι

Μην χορηγείτε αυτό το φάρμακο σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών. Δεν είναι γνωστό αν το Rezdiffra είναι ασφαλές και αποτελεσματικό για αυτούς.

Άλλα φάρμακα και Rezdiffra

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα, διότι αυτά τα φάρμακα μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα του Rezdiffra στον οργανισμό σας, γεγονός που μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών:

- *κλοπιδογρέλη* (για τη μείωση της πήξης του αίματος)
- *δεφερασιρόξη* (για την απομάκρυνση της περίσσειας σιδήρου από τον οργανισμό)
- *γεμφιβροζίλη* (για τη μείωση των λιπιδίων στο αίμα)
- *τεριφλουνομίδη* (για τη θεραπεία της πολλαπλής σκλήρυνσης)

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα, διότι το Rezdiffra μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα αυτών των φαρμάκων στον οργανισμό σας, γεγονός που μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών με τα εν λόγω φάρμακα:

- *ατορβαστατίνη, πραβαστατίνη, ροσουβαστατίνη, σιμβαστατίνη* (ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται στατίνες για τη μείωση των επιπέδων χοληστερόλης)
- *πιογλιταζόνη* (ή άλλα υποστρώματα του CYP2C8, μιας ειδικής κατηγορίας φαρμάκων για τη θεραπεία του διαβήτη)

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Το Rezdiffra δεν έχει μελετηθεί σε έγκυες γυναίκες. Το Rezdiffra δεν συνιστάται για χρήση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Δεν είναι γνωστό εάν το Rezdiffra μπορεί να περάσει στο μητρικό γάλα και να επηρεάσει το βρέφος. Ο γιατρός σας θα σας βοηθήσει να αποφασίσετε εάν πρέπει να διακόψετε τον θηλασμό ή να αποφύγετε τη θεραπεία με Rezdiffra, εξετάζοντας τα οφέλη του θηλασμού για το βρέφος και τα οφέλη του Rezdiffra για τη μητέρα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το φάρμακο αυτό δεν έχει καμία ή έχει αμελητέα επίδραση στην ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χρησιμοποιείτε μηχανήματα.

Το Rezdiffra περιέχει νάτριο

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Rezdiffra

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Πόσο πρέπει να πάρετε

Το Rezdiffra διατίθεται υπό μορφή δισκίου για χορήγηση από το στόμα, το οποίο μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή. Η δόση του Rezdiffra εξαρτάται από το σωματικό σας βάρος. Για ασθενείς που ζυγίζουν:

- λιγότερο από 100 kg, η συνιστώμενη δόση είναι 80 mg μία φορά την ημέρα.
- 100 kg ή περισσότερο, η συνιστώμενη δόση είναι 100 mg μία φορά την ημέρα.

Ο γιατρός σας μπορεί να προσαρμόσει τη δόση σας ανάλογα με την ηπατική σας λειτουργία και με το εάν λαμβάνετε ορισμένα φάρμακα (βλ. παράγραφο «Άλλα φάρμακα και Rezdiffra»).

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Rezdiffra από την κανονική

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε πάρει ή νομίζετε ότι έχετε πάρει υπερβολική ποσότητα Rezdiffra.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Rezdiffra

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Πάρτε την επόμενη δόση την προγραμματισμένη ώρα.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Rezdiffra

Μην σταματήσετε να παίρνετε το Rezdiffra χωρίς να συμβουλευτείτε πρώτα τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ενδέχεται να εμφανίσετε ναυτία και διάρροια όταν αρχίσετε να παίρνετε το Rezdiffra. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι γενικά ήπιες και συχνά σταματούν μόνες τους σε λιγότερο από 3 εβδομάδες. Εάν τα προβλήματα αυτά δεν υποχωρήσουν εντός 3 εβδομάδων ή εάν επιδεινωθούν, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.

Πολύ συχνές (ενδέχεται να εμφανιστούν σε περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- διάρροια
- αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία)

Συχνές (ενδέχεται να εμφανιστούν σε έως και 1 στα 10 άτομα):

- κνησμός (φαγούρα)

Όχι συχνές (ενδέχεται να εμφανιστούν σε έως και 1 στα 100 άτομα):

- έμετος
- κοιλιακό άλγος
- δυσκοιλιότητα
- εξάνθημα
- ζάλη

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 1.000 άτομα):

- φλεγμονή του παγκρέατος λόγω απόφραξης (αποφρακτική παγκρεατίτιδα)
- χολόλιθοι (χολολιθίαση)
- φλεγμονή της χοληδόχου κύστεως (χολοκυστίτιδα) ή προβλήματα με το πάγκρεας ή τον χοληδόχο πόρο
- κνησμάδες εξάνθημα (κνίδωση)

Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- Μη φυσιολογικές εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας (ηπατοτοξικότητα)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Rezdiffra

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην κυψέλη μετά την ένδειξη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία μέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30 °C.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Rezdiffra

- Η δραστική ουσία είναι η ρεσμετιρόμη.
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει:
 - Rezdiffra 60 mg: 60 mg ρεσμετιρόμης.
 - Rezdiffra 80 mg: 80 mg ρεσμετιρόμης.
 - Rezdiffra 100 mg: 100 mg ρεσμετιρόμης.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
 - *Πυρήνας δισκίου*: Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, μαννιτόλη, διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη (βλ. παράγραφο 2 «Το Rezdiffra περιέχει νάτριο»), κολλοειδές άνυδρο διοξείδιο του πυριτίου, στεατικό μαγνήσιο.
 - *Επικάλυψη με λεπτό υμένιο δισκίου*: Πολυ(βινυλική αλκοόλη), διοξείδιο του τιτανίου (E171), πολυαιθυλενογλυκόλη, τάλκης.
 - Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Rezdiffra 80 mg περιέχουν επίσης κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172).
 - Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Rezdiffra 100 mg περιέχουν επίσης κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172) και κόκκινο οξείδιο του σιδήρου (E172).

Εμφάνιση του Rezdiffra και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Rezdiffra 60 mg είναι λευκά, 6,4 mm x 12,2 mm ωοειδή επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, με την ένδειξη «P60» στη μία πλευρά και απλά από την άλλη.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Rezdiffra 80 mg είναι κίτρινα, 7,1 mm x 13,5 mm ωοειδή επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, με την ένδειξη «P80» στη μία πλευρά και απλά από την άλλη.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Rezdiffra 100 mg είναι μπεζ έως ροζ, 7,6 mm x 14,6 mm ωοειδή επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με ένδειξη «P100» στη μία πλευρά και απλά από την άλλη.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Rezdiffra είναι συσκευασμένα σε κυψέλες από PVC/PCTFE με κάλυμμα από φύλλο αλουμινίου.

Συσκευασία

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Dublin
D06 H685
Ιρλανδία

Παρασκευαστής

Corden Pharma GmbH
Otto-Hahn-Strasse 1
68723 Plankstadt
Γερμανία

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το φάρμακο αυτό και θα επικαιροποιεί το παρόν Φύλλο Οδηγιών Χρήσης αναλόγως.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον διαδικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.