

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rezdiffra 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Rezdiffra 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Rezdiffra 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Rezdiffra 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 60 mg resmetiroomi.

Rezdiffra 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 80 mg resmetiroomi.

Rezdiffra 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg resmetiroomi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Rezdiffra 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Valged ovaalsed õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „P60“ ja teine külg on sile. Tableti ligikaudsed mõõtmed on 6,4 mm × 12,2 mm.

Rezdiffra 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Kollased ovaalsed õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „P80“ ja teine külg on sile. Tableti ligikaudsed mõõtmed on 7,1 mm × 13,5 mm.

Rezdiffra 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Beežid kuni roosakad ovaalsed õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „P100“ ja teine külg on sile. Tableti ligikaudsed mõõtmed on 7,6 mm × 14,6 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1. Näidustused

Rezdiffra koos dieedi ja füüsilise koormusega on näidustatud täiskasvanutele, kellel on mittetsirroosne metaboolse düsfunktsiooniga seotud steatohepatiit koos mõõduka kuni kaugelearenenud maksafibroosiga (fibroosi staadiumid F2...F3).

4.2. Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Annustamine põhineb patsiendi kehamassil (vt lõik 5.2):

- Patsientidele kehamassiga < 100 kg on soovitatav annus 80 mg suu kaudu üks kord ööpäevas.
- Patsientidel kehamassiga ≥ 100 kg on soovitatav annus 100 mg suu kaudu üks kord ööpäevas.

Vahelejäänud või hilinenud annused

Kui resmetiroomi annus jääb vahele, peab patsient võtma järgmise annuse ettenähtud ajal. Vahelejäänud annuse korvamiseks ei tohi võtta kahekordset annust.

CYP2C8 inhibiitorid

Resmetiroomi kasutamist koos tugevate CYP2C8 inhibiitoritega (nt gemfibrosiil) ei soovitata. Kui resmetiroomi kasutatakse koos mõõduka CYP2C8 inhibiitoriga (nt klopidoogreel, deferasiroks, teriflunomiid), tuleb resmetiroomi annust vähendada 100 mg-lt 80 mg-le, kui patsiendi kehamass on ≥ 100 kg, ja 80 mg-lt 60 mg-le, kui patsiendi kehamass on < 100 kg (vt lõik 4.5).

Erirühmad

Maksakahjustus

- *Kerge maksakahjustus*

Kerge maksakahjustusega (Childi-Pugh' A) patsientidel ei ole annust kohandada vaja. Childi-Pugh' A tsirroosi korral ei ole ohutus ja efektiivsus tõendatud (vt lõik 5.2).

- *Mõõdukas või raske maksakahjustus*

Mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel on täheldatud resmetiroomi suurenenud ekspositsiooni (C_{max} ja AUC). Resmetiroomi ei tohi kasutada mõõduka või raske (Childi-Pugh' B või C) maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

- *Kerge neerukahjustus (eGFR 60 ... 89 ml/min), mõõdukas neerukahjustus (eGFR 30 ... 59 ml/min) ja raske neerukahjustus (eGFR 15 ... 29 ml/min)*

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei soovitata annust kohandada. Mõõduka või raske neerukahjustuse korral on ekspositsiooni suurenemine ekspositsiooni eeldatava varieeruvuse piires (vt lõik 5.2).

Eakad

≥ 65-aastastel patsientide annust ei ole vaja kohandada (vt lõik 5.2).

Lapsed

Resmetiroomi ohutus ja efektiivsus lastel ning alla 18-aastastel noorukitel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.

Resmetiroomi tohib võtta koos toiduga või ilma (vt lõik 5.2).

4.3. Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4. Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Sapipõiehäired

Kliinilistes uuringutes täheldati koletsüstiiti resmetiroomiga ravitud patsientidel sagedamini kui platseebot saanud patsientidel. Kolelitaasi kahtluse korral on näidustatud sapipõie diagnostilised uuringud ja asjakohane kliiniline järelkontroll.

Kasutamine muude maksahaiguste korral

Resmetiroomi ei ole uuritud muude maksahaigustega patsientidel. Resmetiroomi tuleb kasutada ettevaatlikult mittetsirroosne metaboolse düsfunktsiooniga seotud steatohepatiidiga (*metabolic dysfunction-associated steatohepatitis*, MASH) patsientidel, kellel on muud kaasuvad maksahaigused, näiteks autoimmuunsed maksahaigused või aktiivne viirushepatiit. Resmetiroomi tuleb kasutada ettevaatlikult alkoholiga seotud maksahaigusega patsientidel.

Maksaensüümid

Maksaensüüme tuleb ravi ajal regulaarselt jälgida. Kui kahtlustatakse hepatotoksilisust, tuleb ravi resmetiroomiga katkestada ja jätkata maksa analüüside jälgimist.

Naatriumisisaldus

Ravim sisaldab alla 1 mmol (23 mg) naatriumi tableti kohta ja on seega põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5. Koostoime teiste ravimitega ja muud koostoimed

Resmetiroom metaboliseerub osaliselt CYP2C8 vahendusel.

Muude ravimite toime resmetiroomile

CYP2C8 inhibiitorid

Klopidogreel, mis on mõõdukas CYP2C8 inhibiitor, suurendas tervetel täiskasvanutel resmetiroomi ekspositsiooni (C_{max} 1,3 korda ja AUC 1,7 korda). Resmetiroomi annust on soovitatav kohandada, kui seda kasutatakse samal ajal mõõdukate CYP2C8 inhibiitoritega. Et tugevate inhibiitorite (nt gemfibrosiili) korral on eeldatav suurem tõus, ei soovitata nende kasutamist (vt lõik 4.2).

Resmetiroomi toime muudele ravimitele

HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid (statiinid)

Resmetiroomi toimet statiinide (st simvastatiini, rosuvastatiini, pravastatiini ja atorvastatiini) farmakokineetikale hinnati tervete isikute uuringutes:

- Simvastatiin: AUC suurenes 1,7 korda ja $C_{\max}$ 1,4 korda pärast simvastatiini 20 mg üksikannust koos resmetiroomiga (100 mg ööpäevas).
- Rosuvastatiin: AUC suurenes 1,4 korda ja $C_{\max}$ 1,8 korda pärast 20 mg rosuvastatiini ühekordset annust koos resmetiroomiga (100 mg ööpäevas).
- Pravastatiin: AUC suurenes 1,4 korda ja $C_{\max}$ 1,3 korda pärast 40 mg pravastatiini ühekordset annust koos resmetiroomiga (100 mg ööpäevas).
- Atorvastatiin: AUC suurenes 1,4 korda ja $C_{\max}$ ei muutnud pärast atorvastatiini 20 mg ühekordset annust koos resmetiroomiga (100 mg ööpäevas).

Rosuvastatiini ja simvastatiini annus peab piirduma ööpäevase annusega 20 mg ning pravastatiini ja atorvastatiini annus peab piirduma ööpäevase annusega 40 mg.

CYP2C8 substraadid

Resmetiroom on CYP2C8 substraat ja kerge inhibiitor. Tervete isikute kliinilises uuringus suurenes mõõdukalt tundliku CYP2C8 substraadi pioglitasoni ühekordse suukaudse annuse (15 mg) ja resmetiroomi (100 mg ööpäevas) samaaegsel manustamisel pioglitasoni AUC 1,5 korda ja $C_{\max}$ ei muutunud.

Kuigi annust kohandada ei ole vaja, on soovitatav kliiniline jälgimine, kui resmetiroomi kasutatakse koos teatud CYP2C8 substraatidega, mille korral võib kokkupuute väike suurenemine põhjustada raskeid või annusega seotud kõrvaltoimeid.

OATP1B1, OATP1B3 ja BCRP inhibiitorid

Tsüklosporiini (OATP1B1/1B3 ja BCRP inhibiitor) samaaegsel kasutamisel ei täheldatud resmetiroomi farmakokineetikas kliiniliselt olulisi erinevusi.

Varfariin

Stabiilse INR-iga tervetel isikutel oli resmetiroomi (100 mg/ööpäevas) mitmepäevasel manustamisel minimaalne toime R- ja S-varfariini AUC-le ja $C_{\max}$ -ile. Annust kohandada ei ole vaja.

4.6. Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Resmetiroomi kasutamise kohta rasedate andmed puuduvad. Loomuuringud ei viita otsesele ega kaudsele kahjulikule reproduktiivtoksilisele toimele (vt lõik 5.3).

Ettevaatusmeetmena on soovitatav vältida resmetiroomi kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

Ei ole teada, kas resmetiroom ja/või selle metaboliidid erituvad inimese rinnapiima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada.

Tuleb otsustada, kas katkestada imetamine või katkestada ravi resmetiroomiga või sellest hoiduda, arvestades imetamise kasulikkust lapsele ja ravi kasulikkust naisele.

Fertiilsus

Fertiilsusandmed inimestel puuduvad. Loomkatsed ei näita ei otsest ega kaudset toimet fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7. Toime reaktsioonikiirusele

Resmetiroom ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8. Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on kõhulahtisus, iiveldus ja kihelus.

Kõhulahtisus esines tavaliselt ravi alguses, oli kerge kuni mõõdukas ja isemööduv, möödudes keskmiselt 2...3 nädalaga. Mediaanaeg kõhulahtisuse täieliku taandumiseni oli 3...4 nädalat. Iiveldust esines ravi alguses ja see oli kerge kuni mõõdukas, esinedes sagedamini naispatsientidel.

Muud harvaesinevad kõrvaltoimed olid koletsüstiit ja urtikaaria.

Kõige sagedam katkestamise põhjus kõigis vanuserühmades oli uuringuosalise loobumine.

Kõrvaltoimete tabel

Kui ei ole märgitud teisiti, põhinevad tabelis 1 esitatud kõrvaltoimete esinemissagedused kõigil põhjustel esinenud kõrvaltoimete sagedustel, mis tuvastati 3. faasi kliiniliste uuringute (MAESTRO-NASH ja MAESTRO-NAFLD-1) topeltpimedatesse ravirühmadesse randomiseeritud patsientidel.

Kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organsüsteemi klassi ja esinemissageduste alusel: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas sagedusrühmas on kõrvaltoimed esitatud raskusastme vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Kõrvaltoimete loetelu uuringutes MAESTRO-NASH ja MAESTRO-NAFLD-1

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus: Kõrvaltoimed
Närvisüsteemi häired	Aeg-ajalt: Pearinglus
Seedetrakti häired	Väga sage: Kõhulahtisus, iiveldus Aeg-ajalt: Kõhuvalu, kõhukinnisus, oksendamine Harv: Obstruktiivne pankreatiit ²
Maksa ja sapiteede häired	Harv: Koletsüstiit ^{1,2} , kolelitiaas Teadmata: Hepatotoksilisus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage: Sügelus Aeg-ajalt: Lööve Harv: Urtikaaria

¹ Termin „koletsüstiit“ hõlmab järgmisi eeltermineid: sapijuhakivi, sapikoolikud, sapiteede laienemine, koletsüstiit, äge koletsüstiit, krooniline koletsüstiit ja kolangiit.

² Ravirühmades täheldati sagedamini koletsüstiidi ja obstruktiivse pankreatiidi (sapikivi) esinemist võrreldes platseeboga. Samas oli nende nähtude ekspositsiooniga korrigeeritud esinemissagedus (*Exposure Adjusted Incidence Rates*, EAIR) kõigis ravirühmades alla 1 juhu 100 patsiendiaasta (PY) kohta.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Maksaensüümide sisalduse suurenemine

Esimese 4 nädala jooksul pärast ravi alustamist resmetiroomiga täheldatialaniini aminotransferaasi (ALAT) ja aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) keskmise taseme mõningat suurenemist. Neid suurenemisi esinesagedamini patsientidel, kes said samal ajal statiinravi. Mõlemas resmetiroomi annuserühmas oli keskmine ALAT ja ASAT väärtuste tõus 4 nädalat pärast ravi alustamist väiksem kui 1,5 korda algväärtusest. Nende väärtuste algtase taastus ligikaudu 8 nädalat pärast ravi alustamist.

Kilpnäärme funktsiooni testid

12 kuu pärast täheldati platseeboga, resmetiroomiga (80 mg üks kord ööpäevas) ja resmetiroomiga (100 mg üks kord ööpäevas) ravitud patsientidel vaba prohormooni T4 (*free* T4, FT4) sisalduse vähenemist keskmiselt 2%, 13% ja 17%, kusjuures muutused aktiivses hormoonis T3 või TSH olid minimaalsed. FT4 vähenemisega seotud kliinilisi leide ei esinenud.

Muud erirühmad

Eakad

Resmetiroomi kliinilistes uuringutes osalenud 1794 MASH-ga patsiendist, kes said soovitatava annuse (80 mg või 100 mg), olid 440 patsienti (25%) vähemalt 65-aastased ja 54 patsienti (3%) vähemalt 75-aastased. Uuringus MAESTRO-NASH oli ravi katkestamise sagedus sagedus eakatel patsientidel (≥ 65 a) suurem 100 mg kui 80 mg kasutamisel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (V lisa) kaudu.

4.9. Üleannustamine

Tervete isikute kliinilistes uuringutes oli resmetiroomi suurim annus 200 mg üks kord ööpäevas kuni 14 päeva jooksul, ilma et oleks teatatud täiendavatest kõrvaltoimetest.

Üleannustamise korral tuleb patsienti jälgida kõrvaltoimete nähtude või sümptomite suhtes (vt lõik 4.8) ning vajaduse korral kasutada toetavat ravi.

Ravimit ei saa tõenäoliselt eemaldada hemodialüüsiga, sest seonduvus valkudega on suur (vt lõik 5.2).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1. Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Sapiteede ja maksa ravi, maksa ravi, ATC-kood: A05BA11.

Toimemehhanism

Resmetiroom on kilpnäärme hormooni beetaretseptori (*thyroid hormone receptor beta*, THR- β) maksale suunatud osaline agonist. Resmetiroom tekitab 83,8% maksimaalsest reaktsioonist võrreldes trijoodtüroniiniga (T3), kusjuures EC₅₀ oli 0,21 μ M THR- β aktiveerimise *in vitro* funktsionaalses analüüsis. Samas kilpnäärme hormooni alfaretseptori (*thyroid hormone receptor alpha*, THR- α) agonismi funktsionaalses analüüsis selgus, et T3-ga võrreldes on resmetiroomi efektiivsus 48,6% ja EC₅₀ on 3,74 μ M. THR- β on peamine THR-vorm maksas. THR- β stimuleerimine maksas parendab mitokondrite talitlust ja lipiidide metabolismi ning suurendab rasvhappe β -oksüdatsiooni, vähendades

seega lipotoksilist maksarasva, põletikku ja maksafibroosi. Resmetiroomi maksale suunatud THR- β -agonism on eriti oluline MASH-ravis ja tekitab minimaalset THR- α sihivälist aktiivsust kudedes, näiteks südames ja luudes.

Farmakodünaamilised toimed

Maksa rasvasisaldus

Resmetiroom vähendab maksa rasvasisaldust mõõdetuna magnetresonantstomograafia prootoni tiheduse rasvafraktsiooni (*magnetic resonance imaging-proton density fat fraction*, MRI-PDFF) või FibroScani sumbumisparameetri (*controlled attenuation parameter*, CAP) abil. MRI-PDFF-ga mõõdetud maksa rasvasisaldus vähenes 16. (esimene hindamine) ja 52. ravinädalal. CAP-ga mõõdetud maksa rasvasisaldus vähenes 52. ravinädalal.

Lipiidide sisalduse vähenemine

Resmetiroom vähendab väikese tihedusega lipoproteiini (*low density lipoprotein*, LDL) kolesterooli, apolipoproteiin B, lipoproteiini (a) ja triglütseriidide taset veres. Kõigi lipiidinäitajate vähenemist täheldati alguses 4 nädala järel (esimene hindamine) ning see püsis 24 ja 52 ravinädala järel.

Prohormoon FT4

Esimesel hindamisel 4. ravinädalal täheldati prohormooni FT4 kontsentratsiooni vähenemist. Samasugust FT4 vähenemist täheldati ka ravi ajal.

Suguhormoone siduv globuliin (SHBG)

Resmetiroom suurendas suguhormoone siduva globuliini (*sex hormone binding globulin*, SHBG) kontsentratsiooni esimesel hindamisel 4 ravinädala järel ja pikema ravikestuse korral; 52. nädalaks suurenes SHBG sisaldus algväärtusest 145% (95% usaldusvahemik: 128, 160%) annuse 80 mg korral, 205% (95% usaldusvahemik: 182, 229%) annuse 100 mg korral ja -0,4% (95% usaldusvahemik: -4,2%) platseebo korral. SHBG tõusuga ei seostatud teadaolevaid kõrvaltoimeid.

Südame elektrofüsioloogia

Tervete inimeste uuringus, kellele anti 200 mg annust 7 päeva, ei pikendanud resmetiroom QT-intervalli, PR-intervalli ja QRS-intervalli ega muutnud südame löögisagedust.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Resmetiroomi efektiivsust uuriti ühes mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga kliinilises uuringus MASH-i pluss maksafibroosiga (MAESTRO-NASH) patsientidel. MAESTRO-NASH 54 kuu tulemuste osa jätkub. 52 ravinädala analüüsi kaks esmast tulemusnäitajat olid resmetiroomi ja platseebo toime järgmisele: 1) patsientide protsent, kellel NASH taandus (balloonimine 0, põletik 0,1), mis oli seotud NAFLD aktiivsuse skoori (NAFLD *Activity Score*, NAS) vähenemisega vähemalt 2 punkti ja ilma fibroosi süvenemiseta maksabiopsia järgi, ning 2) histoloogiline paranemine võrreldes lähtetasemega, mida näitas fibroosi paranemine (NASH kliiniliste uuringute võrgustiku [*Clinical Research Network*, CRN] süsteem) vähemalt 1 punkt maksabiopsia järgi ilma NAS-i süvenemiseta (kokku kolm NAS-i komponenti: balloonimine, põletik ja steatoos).

Uuringus MAESTRO-NASH osalesid metaboolsete riskiteguritega patsiendid, kellel oli olnud uuringueelne või hiljutine histoloogiline maksabiopsia, kus NASH oli vähemalt 4 ja fibroos 2. või 3. staadiumis.

52 ravinädala hinnangus osales 917 F2- või F3-fibroosiga patsienti, kes said resmetiroomi 40 mg (n=306), resmetiroomi 100 mg (n=308) või platseebot (n=303) üks kord ööpäevas lisaks nõustamisele dieedi ja kehaliste harjutuste osas. Patsiendid said diabeedi, düslipideemia ja hüpertensiooni korral stabiilsetes annustes ravimeid. Patsiendid liigitati 2. tüübi diabeedi ravieelse staatuse (olemas/puudub) ja fibroosi staadiumi alusel.

Demograafilised andmed ja ravieelsed haiguse tunnused tasakaalustati ravirühmade vahel. Keskmine (standardhälve) vanus uuringu alguses oli 57 (11) aastat. 25% patsientidest olid vanemad kui 65 aastat ning 2% patsientidest olid vähemalt 75-aastased. Kokku oli naised 56%, 21% olid Ladina-Ameerika päritolu ning rasside järgi 89% oli valgeid, 3% muid, 3% aasialasi ja 2% mustanahalisi. Keskmine kehamassiindeks oli 36 (7) ja keskmine kehamass 101 (23) kg. Ravieelne haigus ja kaasnevad haigused on tabelis 2.

Tabel 2. Ravieelne haigus ja kaasnevad haigused F2 ja F3 patsientidel uuringus MAESTRO-NASH

	Kokku (N = 917)
2. tüüpi diabeet, n (%)	614 (67)
Hüpertensioon, n (%)	715 (78)
Düslipideemia, n (%)	652 (71)
Statiini kasutamine, n (%)	441 (48)
Türoksiini kasutamine, n (%)	124 (14)
FibroScan VCTE (kPa), mediaan (Q1, Q3)	12 (10, 15)
FibroScan CAP (dB/m), mediaan (Q1, Q3)	350 (321, 378)
MRI-PDFF (%), mediaan (Q1, Q3)	17 (13, 22)
Fibroosi staadium	
F2, n (%)	319 (35)
F3, n (%)	583 (64)
NAS sõelumisel ≥ 5 , n (%)	770 (84)
ELF-skoor (n = 905), mediaan (Q1, Q3)	9,7 (9,2, 10,4)
Fib-4 indeks (n = 915), mediaan (Q1, Q3)	1,3 (1,0, 1,8)

Märkus. Patsiendid, kelle ravieelne staadium oli F4, loeti liigitamise ja analüüsi eesmärgil F3-ks ning nad arvestati F3 hulka.

Resmetiroomi 80 ja 100 mg annustega saavutati mõlemad esmased näitajad statistiliselt olulise paranemisega NASH-i taandumises ja fibroosi paranemises võrreldes platseeboga (1 staadiumi võrra) (tabel 3). Teiste uuringunäitajate usaldusvahemikke ei kontrollitud mitmekordse määramise suhtes. NASH taandumine ja fibroosi paranemine olid järjepidevad olenemata vanusest, soost, diabeedistaatusest ja fibroosi staadiumist. NASH taandumine ja fibroosi paranemine (kombineeritud) ja fibroosi vähenemine 2 staadiumi paranesid samuti resmetiroomi mõlema annuse kasutamisel võrreldes platseeboga (tabel 3).

Tabel 3. Resmetiroomi toime 52. nädalal F2/F3 patsientide MAESTRO-NSH primaarsetele maksabiopsia näitajatele

52. nädala lõpptulemus	Resmetiroom 80 mg (N=300)	Resmetiroom 100 mg (N=306)	Platseebo (N=300)
NASH-i lahenemine (%)	26	30	10
% erinevus platseebost (95% CI)	16 (11, 22)	21 (15, 26)	
p-väärtus	< 0,0001	< 0,0001	
Fibroosi paranemine (%)	27	29	17
% erinevus platseebost (95% CI)	9 (4, 15)	12 (6, 18)	
p-väärtus	0,0017	< 0,0001	

Märkus. Puuduvad andmed loeti ravile mittereageerijateks. Lisaks jäeti välja 11 patsienti, kelle biopsiad lükati COVID-iga seotud probleemide tõttu edasi analüüsiaknast välja.

12. nädalal täheldati maksaensüümide sisalduse langemist alla algtaseme resmetiroomiga ravitud patsientidel võrreldes platseeboga ning see langes jätkuvalt 1 aasta jooksul (tabel 4).

Tabel 4. Maksaensüümide sisalduse keskmine protsentuaalne muutus algtasemest 48. nädalani F2-F3-ga patsientidel – ANCOVA koos platseebopõhise (–CR) mitmekordse andmelünkade täitmisega (52. nädal: muudetud ravikavatsuslik populatsioon – F2/F3)

Parameeter	Resmetiroom 80 mg N = 305	Resmetiroom 100 mg N = 308	Platseebo N = 303
ALAT (% CFB)	–17,2	–22,5	1,0
Platseebo suhtes	–18,2 (–27,0; –9,5)	–23,6 (–32,5; –14,7)	
ASAT (% CFB)	–13,8	–18,7	3,6
Platseebo suhtes	–17,4 (–25,7; –9,1)	–22,2 (–30,7; –13,8)	
GGT (% CFB)	–21,8	–27,4	5,7
Platseebo suhtes	–27,5 (–36,8; –18,1)	–32,0 (–42,7; –23,4)	

ANCOVA (*analysis of covariance*) = kovariatsiooni analüüs; %CFB (*percent change from baseline*) = protsentuaalne muutus algväärtusest; CI (*confidence interval*) = usaldusvahemik CR (*copy reference*) = koopia viide

Märkus: n = patsientide arv, kelle järgi arvutati LSM pärast andmelünkade täitmist (andmelünki ei täidetud patsientidel, kellel algandmed puudusid).

Märkus. Analüüs hõlmab patsiente, kes täitsid ravitingimused F3-ga ja kelle üks patoloogidest hindas enne ravi F4-ks.

% CFB = protsentuaalne muutus võrreldes algtasemega

Mitme NASH biomarkeri korral täheldati resmetiroomiga ravitud patsientidel, kellel oli kõrgem algtase, 52. nädalaks suuremat paranemist kui platseeborühma patsientidel, sh CK-18, ELF-skoor, PIIINP, TIMP-1 ja hüaluroonhape (*hyaluronic acid*, HA).

Piltidiagnostika üldtulemused toetasid esmast hindamist, nagu on näha järgmises tabelis (tabel 5).

Tabel 5. Piltidiagnostika näitajate keskmine muutus võrreldes algtasemega 52. nädalal F2/F3-ga patsientidel – ANCOVA koos platseebopõhise (CR) mitmekordse andmelünkade täitmisega (52. nädal: muudetud ravikavatsuslik populatsioon – F2/F3)

Parameeter	Resmetiroom 80 mg	Resmetiroom 100 mg	Platseebo
N	294	299	290
Fibroscan VCTE (kPa) (CFB)	-2,3	-3,0	-1,5
Platseebo suhtes (95% CI)	-0,82 (-1,7; 0,01)	-1,5 (-2,4; -0,7)	
N	291	298	289
Fibroscan CAP (dB/m) (CFB)	-36,0	-37,1	-15,0
Platseebo suhtes (95% CI)	-21,0 (-30,5; -11,6)	-22,2 (-31,4; -12,9)	

ANCOVA = kovariatsiooni analüüs; CFB = muutus algväärtusest; CI = usaldusvahemik; CR = koopia viide
Märkus: n = patsientide arv, kelle järgi arvutati LSM pärast andmelünkade täitmist (andmelünki ei täidetud patsientidel, kellel algandmed puudusid).

Märkus. Analüüs hõlmab patsiente, kes täitsid ravitingimused F3-ga ja kelle üks patoloogidest hindas enne ravi F4-ks.

Resmetiroom vähendas lipiidide ja lipoproteiinide osakesi rohkem kui platseebo (tabel 6). 24. nädalal vähendas resmetiroom oluliselt LDL-C-d, mis on uuringus MAESTRO-NASH põhiline teisene näitaja mõlema uuritud annuse korral.

Tabel 6. LDL-C keskmine protsentuaalne muutus algtasemest 52. nädalani F2/F3 patsientidel

Parameeter	Resmetiroom 80 mg	Resmetiroom 100 mg	Platseebo
N	305	308	303
LDL-C (% CFB)	-13,3	-17,6	0
Platseebo suhtes	-13,5 (-17,9; -9,5)	-17,9 (-22,0; -13,8)	

Märkus. N põhineb 917 patsiendil miinus üks patsient resmetiroomi 80 mg rühmas, kellel puudus LDL-C algväärtus.

Märkus. Andmelüngad on täidetud platseebopõhise (CR) mitmekordse andmelünkade täitmisega

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama resmetiroomiga läbi viidud uuringute tulemusi laste ühe või mitme alarühma kohta metaboolse düsfunktsiooniga seotud steatohepatiidi ravis (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Tingimuslik müügiluba

Ravimpreparaat on saanud müügiloa tingimusliku heakskiidu alusel. See tähendab, et selle ravimpreparaadi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid. Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud uue teabe ning vajadusel ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

5.2. Farmakokineetilised omadused

Üks kord ööpäevas võetavate annuste järel saavutatakse püsiseisund tavaliselt 3...6 päeva jooksul pärast annustamist. Resmetiroomi tasakaalukontsentratsioon suureneb annusega proportsionaalselt annuste vahemikus 40 mg (0,5 korda väikseimast heakskiidetud soovitatavast annusest) kuni 100 mg. Resmetiroomi ekspositsioon suureneb rohkem kui annusega proportsionaalselt annuste vahemikus 100 mg kuni 200 mg (2 korda suurim heakskiidetud soovitatav annus) ligikaudu 5,6 korda. Pärast üks kord ööpäevas manustamist suurenes resmetiroomi ekspositsioon 1,5...3 korda, kuid metaboliit MGL-3623 ei akumuleeru. Populatsiooni farmakokineetilisest modelleerimisest tuletatud hinnanguline resmetiroomi süsteemne ekspositsioon MASH-ga patsientidel püsiseisundis on kokkuvõtlikult tabelis 7. Resmetiroomi ekspositsioon on sarnane MASH-ga patsientidel, kellel on F2 staadiumi fibroos ja F3 staadiumi fibroos.

Tabel 7. Resmetiroomi hinnanguline süsteemne ekspositsioon tasakaalukontsentratsioonil MASH-ga patsientidel, kellel on fibroos (F2 ja F3)

	Resmetiroom 80 mg Keskmine (CV%)	Resmetiroom 100 mg Keskmine (CV%)
$C_{\max,ss}$ (ng/ml)	773 (45,4)	953 (46,1)
$AUC_{\tau,ss}$ (ng·h/ml)	5780 (66,1)	7740 (71,8)

Imendumine

Resmetiroomi mediaanaeg maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamiseni ($T_{\max}$) on ligikaudu 4 tundi pärast resmetiroomi 80 mg või 100 mg mitme ööpäevase annuse manustamist.

Toidu toime

Manustamisel koos rasvarikka toiduga (valkudest, süsivesikutest ja rasvast vastavalt ligikaudu 150, 250 ja 500...600 kcal) ei olnud kliiniliselt olulist toimet resmetiroomi suukaudsele biosaadavusele. Samaaegsel toidu manustamisel vähenes $C_{\max}$ 33%, AUC 11% ning mediaan $T_{\max}$ hilines ligikaudu 2 tundi võrreldes paastuseisundiga.

Jaotumine

Näiv jaotusmaht resmetiroomi püsiseisundis (V_d/F) on tugevas korrelatsioonis kehamassiga. Populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal oli MASH-ga patsientidel, kellel oli fibroos staadiumiga F2/F3 ja keskmine kehamass 99 kg, V_d/F mediaan püsiseisundis 62,8 l. Resmetiroom seondub üle 99% seotud plasma valkudega.

Biotransformatsioon

In vitro uuringud tõendasid, et resmetiroom metaboliseerub osaliselt CYP2C8 kaudu ning on transporterite, sealhulgas OATP1B1, OATP1B3 ja BCRP substraat.

Resmetiroomil on kaks peamist metaboliiti: oksaalhape ja MGL-3623. MGL-3623 toime on THR- β juures ligikaudu 30 korda väiksem kui resmetiroomil. Korduva suukaudse annuse massitasakaalu uuringus, milles kasutati 100 mg resmetiroomi lahuse annust, oli MGL-3623 ligikaudu 16% ja oksaalhape ligikaudu 15% kogu plasma AUC-st. Resmetiroomi korduvmanustamisel MGL-3623 ei akumuleeru.

Eritumine

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal on MASH-ga patsiendil (fibroosi staadium F2/F3) resmetiroomi mediaanne terminaalne poolestusaeg ($t_{1/2}$) plasmas 4,5 tundi. Keskmine näiv kliirens (CL/F) püsiseisundis on 18,6 (64,4%) l/h.

Eirühmad

Maksakahjustus

Kompenseerimata maksatsirroosiga patsientidel tuleb resmetiroomi kasutamist vältida. Mõõdukas või raske maksakahjustus (Childi-Pugh' B või C) suurendab resmetiroomi $C_{\max}$ ja AUC-väärtusi, mis võib suurendada kõrvaltoimete riski.

Resmetiroomi ja selle metaboliidi toimet võrreldi MASH-ta patsientidel, kellel oli maksakahjustus (kerge [N = 10], mõõdukas [N = 10] ja raske [N = 3], Childi-Pugh' meetodi järgi), ja normaalse

maksafunktsiooniga patsientidel ($n = 8$) pärast 80 mg resmetiroomi korduvat manustamist 6 päeva jooksul.

Võrreldes normaalse maksafunktsiooniga uuringuosalistega oli pärast 80 mg korduvat manustamist 6 päeva jooksul resmetiroomi AUC geomeetrilise keskmise protsentuaalne suhe kerge, mõõduka ja raske maksakahjustusega patsientidel vastavalt 115%, 303% ja 2350%. $C_{\max}$ geomeetriliste keskmiste protsentuaalne suhe oli vastavalt 133%, 196% ja 919% (vt lõik 4.2).

Resmetiroomi ja selle metaboliidi toimet võrreldi MASH-ga patsientidel, kellel liigitati MASH-tsirroos kergeks maksakahjustuseks (Childi-Pugh' klass A) ja tsirroosita MASH-ks pärast 100 mg resmetiroomi korduvat manustamist 6 päeva jooksul. Resmetiroomi farmakokineetiline toime ei muutunud kerge maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass A) MASH-ga ja tsirroosiga patsientidel võrreldes tsirroosita MASH-ga patsientidega. Annust ei soovitata kohandada patsientidel, kellel on kerge maksakahjustus (Childi-Pugh' klassi A tsirroos).

Resmetiroomi ohutus ja efektiivsus ei ole tõestatud patsientidel, kellel on MASH-tsirroos.

Neerukahjustus

Resmetiroomi ja selle metaboliidi MGL-3623 farmakokineetikat hinnati kerge, mõõduka ja raske neerukahjustusega patsientidel. Eritumine neerude kaudu on vähetähtis eliminatsioonitee. Kerge ja mõõduka neerukahjustusega patsientidel oli resmetiroomi ekspositsioon võrreldav normaalse neerufunktsiooniga patsientide ekspositsiooniga ega olnud kliiniliselt oluline. Raske neerukahjustusega patsientidel ($eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) põhjustas korduv annustamine resmetiroomi AUC ligikaudu 1,5-kordse suurenemise ja $C_{\max}$ 1,3-kordse suurenemise võrreldes vastavate tervete inimestega. Metaboliidi MGL-3623 ekspositsioon suurenes vähem. Need suurenemised jäid soovitatava annuse korral üldpopulatsioonis täheldatud varieeruvuse piiridesse. On oluline, et täheldatud ekspositsiooni muutusi ei seostatud farmakodünaamiliste markerite (sh kilpnäärmehormoonid, lipiidid ja SHBG) kliiniliselt oluliste muutustega ega ohusignaalidega. Seetõttu ei peeta neerukahjustusega patsientidel annuse kohandamist vajalikuks (vt lõik 4.2).

Muud erirühmad

Resmetiroomi farmakokineetikat ei mõjutanud vanus (< 65 a ja ≥ 65 a), sugu ega rass. Etnilise päritolu mõju ei hinnatud.

Populatsiooni farmakokineetika mudeli tulemused viitavad resmetiroomi kiiremale kliirensile suurema kehamassiga patsientidel (vt lõik 4.2). Resmetiroomi ekspositsiooni-reaktsiooni mudelis ei tuvastatud muid efektiivsuse parameetreid mõjutanud parameetreid peale kehamassi.

5.3. Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Kartsinogeensus

2-aastases uuringus CD-1 hiirtega tekitas resmetiroom emakas leiomüoomi või leiomüosarkoomi, kasutamisel annuses 100 mg/kg ööpäevas (51 korda suurem kui maksimaalne soovitatav annus AUC põhjal). Emastel hiirtel ei täheldatud tumorigeenet toimet annustes kuni 30 mg/kg ööpäevas (14-kordne maksimaalne soovitatav annus AUC põhjal) ega isastel hiirtel annustes kuni 100 mg/kg ööpäevas (35-kordne maksimaalne soovitatav annus AUC põhjal).

2-aastases uuringus Sprague-Dawley rottidega tekitas resmetiroom healoomulisi fibroadenoome isasloomade piimanäärmetes, kasutamisel annuses 30 mg/kg ööpäevas (6,5-kordne maksimaalne

soovitav annus AUC põhjal). Isastel rottidel ei täheldatud tumorigeenet toimet annustes kuni 6 mg/kg ööpäevas (3,7-kordne maksimaalne soovitatav annus AUC põhjal) ega emastel rottidel annustes kuni 30 mg/kg ööpäevas (3,4-kordne maksimaalne soovitatav annus AUC põhjal).

Fertiilsus, reproduktiiv- ja arengutoksilisus

Fertiilsuse ja varajase embrüonaalse arengu uuringus isastel ja emastel rottidel ei täheldatud resmetiroomi kahjulikku toimet isas- ega emasloomade fertiilsusele, reproduktiivelunditele, reproduktiivfunktsioonile ega varajase embrüonaalsele arengule suukaudsete annuste korral kuni 30 mg/kg ööpäevas (AUC-väärtuse alusel 6,9- ja 2,6-kordne maksimaalne soovitatav annus vastavalt isastel ja emastel).

Organogeneesi ajal ei täheldatud toimet embrüofetaalsele arengule tiinetel rottidel, keda raviti suukaudse annusega kuni 100 mg/kg ööpäevas (21-kordne maksimaalne soovitatav annus AUC põhjal), või tiinetel küülikutel, keda raviti suukaudse annusega kuni 30 mg/kg ööpäevas (2,8-kordne maksimaalne soovitatav annus AUC põhjal).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1. Abiainete loetelu

Tableti tuum

Mikrokristalliline tselluloos
Mannitool
Naatriumkroskarmelloos
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Magneesiumstearaat

Tableti kate

Rezdiffra 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Polüvinüülalkohol
Titaandioksiid (E171)
Makrogool
Talk

Rezdiffra 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Polüvinüülalkohol
Titaandioksiid (E171)
Makrogool
Talk
Kollane raudoksiid (E172)

Rezdiffra 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Polüvinüülalkohol
Titaandioksiid (E171)
Makrogool
Talk
Kollane raudoksiid (E172)
Punane raudoksiid (E172)

6.2. Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3. Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4. Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril alla 30 °C.

6.5. Pakendi iseloomustus ja sisu

Rezdiffra õhukese polümeerikattega tablette turustatakse alumiiniumfooliumiga suletud PVC/PCTFE blisterpakendites.

Pakendis on 28 õhukese polümeerikattega tabletti.

6.6. Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Dublin
D06 H685
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**
- E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud määruse (EÜ) nr 507/2006 artiklis 9 ja selle kohaselt peab müügiloa hoidja esitama perioodilised ohutusaruanded iga 6 kuu järel.

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

Tingimusliku müügiloo ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14-a rakendab müügiloo hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Resmetiroomi efektiivsuse ja ohutuse kinnitamiseks täiskasvanutel, kellel on mittetsirroosne metaboolse düsfunktsiooniga seotud steatohepatiit (MASH) koos mõõduka kuni kaugelearenenud maksafibroosiga (fibroosi staadiumid F2...F3), esitab müügiloo hoidja III faasi topeltpimedas randomiseeritud platseebokontrolliga uuringu MGL-3196-11 (MAESTRO-NASH) lõplikud tulemused.	31. märts 2029
Resmetiroomi efektiivsuse ja ohutuse kinnitamiseks täiskasvanutel, kellel on mittetsirroosne metaboolse düsfunktsiooniga seotud steatohepatiit (MASH) koos mõõduka kuni kaugelearenenud maksafibroosiga (fibroosi staadiumid F2...F3), esitab müügiloo hoidja III faasi topeltpimedas randomiseeritud platseebokontrolliga uuringu MGL-3196-19 (MAESTRO-NASH OUTCOMES) lõplikud tulemused.	31. märts 2028

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA PAKENDI INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Rezdiffra 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid
resmetiroom

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 60 mg resmetiroomi.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tablett
28 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril alla 30 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Dublin
D06 H685
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1962/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Rezdiffra 60 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL BLISTERPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rezdiffra 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid
resmetiroom

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Rezdiffra 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid
resmetiroom

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 80 mg resmetiroomi.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tablett
28 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril alla 30 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Dublin
D06 H685
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1962/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Rezdiffra 80 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTERPAKEND**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rezdiffra 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid
resmetiroom

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Rezdiffra 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
resmetiroom

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg resmetiroomi.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tablett
28 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril alla 30 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Dublin
D06 H685
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1962/003

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Rezdiffra 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL BLISTERPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rezdiffra 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
resmetiroom

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

C. Pakendi infoleht: teave patsiendile

Rezdiffra 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Rezdiffra 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Rezdiffra 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
resmetiroom

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest see sisaldab teile olulist teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Rezdiffra ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Rezdiffra võtmist
3. Kuidas Rezdiffrat võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Rezdiffrat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Rezdiffra ja milleks seda kasutatakse

Rezdiffra sisaldab toimeainet resmetiroomi.

Rezdiffra on ravim, mida kasutatakse metaboolse düsfunktsiooniga seotud steatohepatiidi (*metabolic dysfunction-associated steatohepatitis*, MASH) raviks täiskasvanutel. MASH on maksahaigus, mille korral rasv koguneb maksa ning võib põhjustada maksarakkude põletikku ja kahjustusi. Rezdiffrat kasutatakse täiskasvanutel, kellel on esinenud põletikku ja rakukahjustusi, mis on tekitanud mõõduka armistumise (2. staadiumi fibroos) või olulise armistumise (3. staadiumi fibroos).

Rezdiffra toimeaine resmetiroom seondub maksarakkudes (hepatotsüütides) leiduva valguga, mida nimetatakse kilpnäärme hormooni beetaretseptoriks (*thyroid hormone receptor beta*, THR-β), ja aktiveerib selle. MASH-patsientidel toimib THR-β vähem. Maksas THR-β aktiveerides suurendab resmetiroom rasva lagunemist. See vähendab maksas talletatava rasva kogust, mis võib aidata vähendada põletikku ja fibroosi ning parendada maksatalitlust.

2. Mida on vaja teada enne Rezdiffra võtmist

Rezdiffrat ei tohi võtta

- kui olete resmetiroomi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Rezdiffra võtmist pidage nõu arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Eelkõige rääkige arstile, kui

- teil on muud maksaprobleemid kui MASH, näiteks maksainfektsioon, sealhulgas viirushepatiit (viirusinfektsioonist põhjustatud maksapõletik) või mis tahes maksahaigus, mis mõjutab immuunsüsteemi (organismi looduslikke kaitsemehhanisme). Need on näiteks autoimmuunne hepatiit (maksapõletik, mida põhjustab immuunsüsteem, mis ründab organismi enda rakke) ja primaarne biliaarne kolangiit (maksakahjustus, mis tekib, kui immuunsüsteem ründab sapijuhasid, mille kaudu liigub sappi maksast välja).
- kui tarbite alkohoolseid jooke või teil on alkoholi tarvitamisest tingitud maksakahjustus
- kui teil on sapipõieprobleemid, näiteks sapikivid (väiksed kivid sapipõies, tavaliselt koosnevad kolesteroolist)

Lapsed ja noorukid

Ärge andke seda ravimit lastele ega alla 18-aastastele noorukitele. Ei ole teada, kas Rezdiffra on nende korral ohutu ja efektiivne.

Muud ravimid ja Rezdiffra

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Teatage oma arstile või apteekrile, kui kasutate mõnda järgmistest ravimitest, sest need ravimid võivad suurendada Rezdiffra taset organismis, mis omakorda võib suurendada Rezdiffra kõrvaltoimete riski:

- *klopidogreel* (verevedeldaja)
- *deferasiroks* (eemaldab organismist liigset rauda)
- *gemfibrosiil* (vähendab vere rasvasisaldust)
- *teriflunomiid* (hulgiskleroosi ravim)

Teatage oma arstile või apteekrile, kui kasutate mõnda järgmistest ravimitest, sest Rezdiffra võib suurendada nende ravimite taset organismis, mis omakorda võib suurendada nende ravimite kõrvaltoimete riski:

- *atorvastatiin, pravastatiin, rosuvastatiin, simvastatiin* (statiinideks nimetatav rühm ravimeid, mis vähendavad kolesteroolitaset)
- *pioglitasoon* (või muud CYP2C8 substraadid, teatud tüüpi diabeediravimid)

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Rezdiffrat ei ole uuritud rasedatel. Rezdiffrat ei soovitata kasutada raseduse ajal.

Ei ole teada, kas Rezdiffra võib erituda rinnapiima ja mõjutada imikut. Teie arst aitab teil otsustada, kas lõpetada imetamine või vältida ravi Rezdiffraga, arvestades imetamise kasulikkust lapsele ja Rezdiffra kasulikkust emale.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

See ravim ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Rezdiffra sisaldab naatriumi

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) ühe tableti kohta ja on seega põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Rezdiffrat võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju võtta

Rezdiffrat turustatakse suukaudsete tablettidena, mida võib võtta koos toiduga või ilma. Rezdiffra annus sõltub teie kehamassist. Patsientidele kehamassiga

- alla 100 kg on soovitatav annus 80 mg üks kord ööpäevas.
- 100 kg või rohkem on soovitatav annus 100 mg üks kord ööpäevas.

Arst võib teie annust kohandada olenevalt teie maksatalitlusest ja kui võtate teatud ravimeid (vt lõik „Muud ravimid ja Rezdiffra“).

Kui te võtate Rezdiffrat rohkem, kui ette nähtud

Teatage oma arstile, kui olete võtnud või arvate, et olete võtnud liiga palju Rezdiffrat.

Kui te unustate Rezdiffrat võtta

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Võtke järgmine annus tavalisel ajal.

Kui te lõpetate Rezdiffra võtmise

Ärge lõpetage Rezdiffra võtmist arstiga nõu pidamata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Rezdiffra võtmise alguses võib teil tekkida iiveldus ja kõhulahtisus. Need kõrvalnähud on üldiselt kerged ja mööduvad sageli iseenesest vähem kui 3 nädalaga. Kui need probleemid 3 nädalaga ei lahendu või kui need süvenevad, pöörduge arsti poole.

Väga sage (võib esineda enam kui 1 inimesel 10-st):

- kõhulahtisus
- iiveldus

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- sügelus (kihelus)

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st):

- oksendamine

- kõhuvalu
- kõhukinnisus
- lööve
- peapööritus

Harv (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st):

- ummistusest tingitud kõhunäärmepõletik (obstruktiivne pankreatiit)
- sapikivid (kolelitiaas)
- sapipõiepõletik (koletsüstiit) või kõhunäärme- või sapijuhaprobleemid
- sügelev lööve (urtikaaria)

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- Maksatalitluse ebanormaalsed uuringutulemused (maksatoksilisus)

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi ([vt V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Rezdiffrat säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blisterpakendil pärast märget „Kõlblik kuni“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril alla 30 °C.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Rezdiffra sisaldab

- Toimeaine on resmetiroom.
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab:
 - Rezdiffra 60 mg: 60 mg resmetiroomi.
 - Rezdiffra 80 mg: 80 mg resmetiroomi.
 - Rezdiffra 100 mg: 100 mg resmetiroomi.
- Teised koostisained on:
 - *Tableti tuum*: Mikrokristalliline tselluloos, mannitool, naatriumkroskarmelloos (vt lõik 2 „Rezdiffra sisaldab naatriumi“), kolloidne veevaba ränidioksiid, magneesiumstearaat.
 - *Tableti õhuke polümeerikate*: Polüvinüülalkohol, titaandioksiid (E171), makrogool, talk.
 - Rezdiffra 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid sisaldavad ka kollast raudoksiidi (E172).
 - Rezdiffra 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid sisaldavad ka kollast raudoksiidi (E172) ja punast raudoksiidi (E172).

Kuidas Rezdiffra välja näeb ja pakendi sisu

Rezdiffra 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid on valged 6,4 mm × 12,2 mm ovaalsed õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „P60“ ja teine külg on sile.

Rezdiffra 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid on kollased 7,1 mm × 13,5 mm ovaalsed õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „P80“ ja teine külg on sile.

Rezdiffra 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid on beežid kuni roosakad 7,6 mm × 14,6 mm ovaalsed õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „P100“ ja teine külg on sile.

Rezdiffra õhukese polümeerikattega tabletid on pakendatud alumiiniumfooliumiga suletud PVC/PCTFE blisterpakenditesse.

Pakendi suurus

28 õhukese polümeerikattega tabletti.

Müügiloo hoidja

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Dublin
D06 H685
Iirimaa

Tootja

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

Infoleht on viimati uuendatud

Ravim on saanud tingimusliku heakskiidu. See tähendab, et selle ravimi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid. Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ajakohastatakse seda infolehte.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.