

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rezdiffra 60 mg kalvopäällysteiset tabletit
Rezdiffra 80 mg kalvopäällysteiset tabletit
Rezdiffra 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. LAADULLINEN JA MÄÄRÄLLINEN KOOSTUMUS

Rezdiffra 60 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 60 mg resmetiroomia.

Rezdiffra 80 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 80 mg resmetiroomia.

Rezdiffra 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg resmetiroomia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Rezdiffra 60 mg kalvopäällysteiset tabletit

Valkoinen soikea kalvopäällysteinen tabletti, jonka yhdellä puolella on merkintä ”P60” ja toisella puolella ei ole merkintöjä. Tabletin mitat ovat noin 6,4 mm x 12,2 mm.

Rezdiffra 80 mg kalvopäällysteiset tabletit

Keltainen soikea kalvopäällysteinen tabletti, jonka yhdellä puolella on merkintä ”P80” ja toisella puolella ei ole merkintöjä. Tabletin mitat ovat noin 7,1 mm x 13,5 mm.

Rezdiffra 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

Beige tai vaaleanpunainen soikea kalvopäällysteinen tabletti, jonka yhdellä puolella on merkintä ”P100” ja jonka toisella puolella ei ole merkintöjä. Tabletin mitat ovat noin 7,6 mm x 14,6 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

Rezdiffra on tarkoitettu ruokavalioon ja liikuntaan yhdistettynä aikuisille, joilla on ei-kirroottinen metabolinen rasvamaksatulehdus (metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, MASH) ja keskivaikea tai pitkälle edennyt maksafibroosi (fibroosivaiheet F2–F3).

4.2. Annostus ja antotapa

Annostus

Annostus perustuu potilaan painoon (ks. kohta 5.2):

- Alle 100 kg painavien potilaiden suositusannos on 80 mg suun kautta kerran vuorokaudessa.
- Vähintään 100 kg painavien potilaiden suositusannos on 100 mg suun kautta kerran vuorokaudessa.

Annoksien ottamisen unohtaminen tai viivästyminen

Jos resmetiroomin annos jää väliin, potilaan on otettava seuraava annos aikataulun mukaisesti. Väliin jääneen annoksen korvaamiseksi ei saa ottaa kaksinkertaista annosta.

CYP2C8:n estäjät

Resmetiroomin ja vahvojen CYP2C8:n estäjien (esim. gemfibrotsiilin) samanaikaista käyttöä ei suositella. Jos resmetiroomia käytetään samanaikaisesti kohtalaisen voimakkaan CYP2C8:n estäjän (esim. klopidogreelin, deferasiroksin tai teriflunomidin) kanssa, resmetiroomin annosta on pienennettävä 100 mg:sta 80 mg:aan potilailla, joiden paino on vähintään 100 kg, ja 80 mg:sta 60 mg:aan potilailla, joiden paino on alle 100 kg (ks. kohta 4.5).

Erityisryhmät

Maksan vajaatoiminta

- *Lievä maksan vajaatoiminta*

Annosta ei ole tarpeen muuttaa potilailla, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pughin luokitus A). Turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu Child-Pughin luokan A kirroosissa (ks. kohta 5.2).

- *Keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta*

Keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on havaittu resmetiroomin altistuksen lisääntymistä (C_{max} ja AUC). Resmetiroomia ei saa antaa potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea (Child-Pughin luokitus B tai C) maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

- *Lievä munuaisten vajaatoiminta (eGFR 60–89 ml/min), keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (eGFR 30–59 ml/min) ja vaikea munuaisten vajaatoiminta (eGFR 15–29 ml/min)*

Resmetiroomin annoksen muuttamista ei suositella potilaille, joilla on lievä, keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta. Keskivaikeassa tai vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa altistuksen lisääntyminen on altistuksen odotetun vaihtelun rajoissa (ks. kohta 5.2).

Iäkkäät henkilöt

Annostusta ei tarvitse muuttaa 65-vuotiailla tai sitä vanhemmilla potilailla (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Resmetiroomin turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoidossa ei ole vahvistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

Resmetiroomi voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman (ks. kohta 5.2).

4.3. Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Sappirakkoon liittyvät tapahtumat

Kliinisissä tutkimuksissa sappirakkotulehdusta havaittiin useammin resmetiroomi-hoitoa saaneilla potilailla kuin lumelääkettä saaneilla potilailla. Jos sappikivitautia epäillään, sappirakon diagnostiset tutkimukset ja asianmukainen kliininen seuranta ovat tarpeen.

Käyttö muissa maksasairauksissa

Resmetiroomia ei ole tutkittu potilailla, joilla on muita maksasairauksia. Resmetiroomia on käytettävä varoen MASH-potilailla, joilla on muita maksasairauksia, kuten autoimmuunimaksasairauksia tai aktiivinen virushepatiitti. Resmetiroomin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on alkoholiin liittyvä maksasairaus.

Maksaentsyymit

Maksaentsyymiarvoja on seurattava säännöllisesti hoidon aikana. Jos maksatoksisuutta epäillään, keskeytä resmetiroomi-hoito ja jatka maksan toimintakokeiden seurantaa.

Natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) tablettia kohden eli se on käytännössä natriumiton.

4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Resmetiroomi metaboloituu osittain CYP2C8:n välityksellä.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset resmetiroomiin

CYP2C8:n estäjät

Klopidogreeli on kohtalainen CYP2C8:n estäjä, ja se lisää resmetiroomin altistusta (1,3-kertainen C_{max} -arvo ja 1,7-kertainen AUC-arvo) terveillä aikuisilla potilailla. Resmetiroomin annoksen muuttamista suositellaan, kun sitä käytetään samanaikaisesti kohtalaisen voimakkaiden CYP2C8:n estäjien kanssa. Koska vahvojen estäjien (esim. gemfibrosiilin) kanssa odotetaan merkittävämpää altistuksen suurenemista, niiden käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.2).

Resmetiroomin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

HMG-CoA-reduktaasin estäjät (statiinit)

Resmetiroomin vaikutusta statiinien (ts. simvastatiinin, rosuvastatiinin, pravastatiinin ja atorvastatiinin) farmakokinetiikkaan arvioitiin terveillä koehenkilöillä tehdyissä tutkimuksissa seuraavasti:

- Simvastatiini: AUC-arvo suureni 1,7-kertaiseksi ja $C_{\max}$ -arvo 1,4-kertaiseksi, kun 20 mg:n kerta-annos simvastatiinia otettiin resmetiroomin (100 mg/vrk) kanssa.
- Rosuvastatiini: AUC-arvo suureni 1,4-kertaiseksi ja $C_{\max}$ -arvo 1,8-kertaiseksi, kun 20 mg:n kerta-annos rosuvastatiinia otettiin resmetiroomin (100 mg/vrk) kanssa.
- Pravastatiini: AUC-arvo suureni 1,4-kertaiseksi ja $C_{\max}$ -arvo 1,3-kertaiseksi, kun kerta-annos 40 mg pravastatiinia otettiin resmetiroomin (100 mg/vrk) kanssa.
- Atorvastatiini: AUC-arvo suureni 1,4-kertaiseksi ilman muutosta $C_{\max}$ -arvossa, kun 20 mg:n kerta-annos atorvastatiinia otettiin resmetiroomin (100 mg/vrk) kanssa.

Rosuvastatiinin ja simvastatiinin annos on rajattava 20 mg:n päiväannokseen ja pravastatiinin ja atorvastatiinin annos 40 mg:n päiväannokseen.

CYP2C8:n substraattit

Resmetiroomi on CYP2C8:n substraatti ja lievä estäjä. Terveillä tutkittavilla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa pioglitatsonin (15 mg), kohtalaisen herkän CYP2C8:n substraatin, kerta-annoksen ja resmetiroomin (100 mg/vrk) samanaikainen annostelu suurensi pioglitatsonin AUC-arvoa 1,5-kertaiseksi muuttamatta $C_{\max}$ -arvoa.

Vaikka annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, kliinistä seuranta suositellaan, kun resmetiroomia käytetään yhdessä CYP2C8:n substraattien kanssa, joilla vähäinen altistumisen lisääntyminen voi johtaa vakaviin tai annokseen liittyviin haittavaikutuksiin.

OATP1B1-, OATP1B3- ja BCRP-estäjät

Samanaikaisesti siklosporiinin (OATP1B1/1B3:n ja BCRP:n estäjä) kanssa käytettynä resmetiroomin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkitseviä eroja.

Varfariini

Terveillä koehenkilöillä, joiden INR-arvo oli vakaa, resmetiroomin (100 mg/vrk) annostelu useiden päivien ajan vaikutti hyvin vähän R- ja S-varfariinin AUC- ja $C_{\max}$ -arvoihin. Annostusta ei tarvitse muuttaa.

4.6. Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Resmetiroomin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole tietoa. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Varotoimenä resmetiroomin käyttöä suositellaan välttämään raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö resmetiroomi ja/tai sen metaboliitit ihmisillä äidinmaitoon. Vastasyntyneeseen/imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

On päätettävä, lopetetaanko imetys vai pidättydytäänkö resmetiroomi-hoidosta ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole saatavilla tietoja. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Resmetiroomilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8. Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät ilmoitetut haittavaikutukset ovat ripuli, pahoinvointi ja kutina.

Ripulia esiintyi yleensä hoidon alussa, se oli lievää tai kohtalaista ja itsestään rajoittuvaa, ja parani keskimäärin 2–3 viikossa. Ripulin häviämiseen kulunut mediaaniaika oli 3–4 viikkoa. Hoidon alussa esiintyi lievää tai kohtalaista pahoinvointia, jota esiintyi yleisemmin naispotilailla.

Muita harvinaisia haittavaikutuksia olivat sappirakkotulehdus ja urtikaria.

Yleisin keskeyttämisen syy kaikissa ikäryhmissä oli tutkittavan oma keskeyttäminen.

Haittavaikutustaulukko

Ellei toisin mainita, taulukossa 1 esitetyt haittavaikutusten esiintymistiheydet perustuvat kaikista syistä johtuvien haittavaikutusten esiintymistiheyksiin potilailla, jotka satunnaistettiin vaiheen 3 kliinisten tutkimusten (MAESTRO-NASH ja MAESTRO-NAFLD-1) kaksoissokkoutettuihin hoitoryhmiin.

Haittavaikutukset on lueteltu MedDRA:n elinluokituksen ja yleisyyden mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100 - < 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000 - < 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000 - < 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin esiintyvyydenluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1: MAESTRO-NASH:n ja MAESTRO-NAFLD-1:n haittavaikutukset

Elinluokka	Yleisyys: Haittavaikutukset
Hermoston häiriöt	Melko harvinaiset: Huimaus
Ruoansulatuselimistön häiriöt	Hyvin yleinen: Ripuli, pahoinvointi Melko harvinaiset: Mahakipu, ummetus, oksentelu Harvinainen: Obstruktiivinen pankreatiitti ²
Maksa ja sappi	Harvinainen: Sappirakkotulehdus ^{1,2} , sappikivitauti Tuntematon: Maksatoksisuus
Ihon ja ihonalaisen kudoksen häiriöt	Yhteinen: Kutina Melko harvinaiset: Ihottuma Harvinainen: Nokkosihottuma

¹ Termi ”sappirakkotulehdus” sisältää seuraavat suositellut termit: sappitiekivi, sappikivikohtaus, sappiteiden laajeneminen, sappirakkotulehdus, akuutti sappirakkotulehdus, krooninen sappirakkotulehdus ja sappitietulehdus.

² Hoitoryhmissä havaittiin sappirakkotulehduksen ja obstruktiivisen pankreatiitin (sappikivi) ilmaantuvuutta enemmän kuin lumelääkeryhmässä. Näissä tapahtumissa altistuksen mukaan mukautetut ilmaantuvuusluvut (EAIR) olivat kuitenkin alle yksi 100 potilasvuotta kohti kaikissa hoitoryhmissä.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Maksaentsyymiarvojen suureneminen

Alaniiniaminotransferaasin (ALAT) ja aspartaattiaminotransferaasin (ASAT) arvojen havaittiin nousseen lievästi neljän ensimmäisen viikon aikana resmetiroomi-hoidon aloittamisen jälkeen. Suuremmat arvot olivat yleisempiä potilailla, jotka saivat samanaikaisesti statiinihoitoa. Molemmissa resmetiroomi-annosryhmissä ALAT- ja ASAT-arvojen keskimääräinen suureneminen oli alle 1,5 kertaa lähtötilanteen arvo 4 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta. Nämä arvot palautuivat lähtötasolle noin kahdeksan viikon kuluttua hoidon aloittamisesta.

Kilpirauhasen toimintaa koskevat testit

Prohormonivapaan T4:n (FT4) pitoisuudet laskivat 12 kuukauden kohdalla keskimäärin 2 %, 13 % ja 17 % lumelääkettä, 80 mg resmetiroomia kerran vuorokaudessa ja 100 mg resmetiroomia kerran vuorokaudessa saaneilla potilailla. Aktiivisen T3-hormonin tai TSH:n pitoisuudet laskivat vain vähän. FT4:n vähenemiseen liittyviä kliinisiä havaintoja ei ollut.

Muut erityispotilasryhmät

Iäkkäät henkilöt

Suosittelulla annoksella (80 mg tai 100 mg) kliinisissä tutkimuksissa resmetiroomilla hoidetuista 1 794:stä MASH-potilaasta 440 (25 %) oli vähintään 65-vuotiaita ja 54 (3 %) vähintään 75-vuotiaita. MAESTRO-NASH-tutkimuksessa ≥ 65 -vuotiaiden iäkkäiden potilaiden lopettamisasteet olivat korkeammat 100 mg:n annoksella kuin 80 mg:n annoksella.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta

4.9. Yliannostus

Terveillä koehenkilöillä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa resmetiroomin suurin testattu annos oli 200 mg kerran vuorokaudessa enintään 14 päivän ajan, eikä muita haittavaikutuksia raportoitu.

Mahdollisen yliannostuksen yhteydessä potilasta on seurattava haittavaikutusten merkkien tai oireiden varalta (ks. kohta 4.8), ja tarvittaessa on annettava tukihoidtoa.

Lääkevalmistetta ei todennäköisesti voida poistaa hemodialyysillä sen voimakkaan proteiineihin sitoutumisen vuoksi (ks. kohta 5.2).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sapeneritystä lisäävät valmisteet ja maksan suoja-aineet, maksan suoja-aineet, ATC-koodi: A05BA11.

Vaikutusmekanismi

Resmetiroomi on kilpirauhashormonireseptorin beetan (THR- β) maksaan kohdistuva osittainen agonisti. Resmetiroomi tuotti 83,8 % maksimivasteesta verrattuna trijodityroniiniin (T3), ja EC₅₀ oli 0,21 μ M funktionaalisessa *in vitro* -määrittelyssä, joka koski THR- β -aktiivointia. Sama

kilpirauhashormonireseptori-alfa (THR- α) -agonismin funktionaalinen määrittäminen osoitti 48,6 prosentin tehoa resmetiroomin osalta verrattuna T3-arvoon, ja EC₅₀-arvo oli 3,74 μ M. THR- β on THR:n vallitseva muoto maksassa. THR- β -stimulaatio maksassa parantaa mitokondrioiden toimintaa ja lipidien aineenvaihduntaa, lisää rasvahappojen β -hapettumista ja vähentää siten lipotoksista maksarasvaa, tulehdusta ja maksafibroosia. Resmetiroomin maksaan kohdistuvalla THR- β -agonismilla on erityistä merkitystä MASH:n hoidossa, ja sen aiheuttama THR- α :n poikkeava aktiivisuus esimerkiksi sydämessä ja luustossa on erittäin vähäistä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Maksan rasvapitoisuus

Resmetiroomi vähentää maksan rasvapitoisuutta, joka on mitattu magneettiresonanssikuvauksen protonitiheysrasvafraktiomenetelmällä (MRI-PDFF) tai fibrioScan-kontrolloidulla vaimennusparametrilla (CAP). MRI-PDFF-menetelmällä havaittiin maksan rasvapitoisuuden vähenemistä 16 hoitoviikon (ensimmäinen arviointi) ja 52 hoitoviikon jälkeen. CAP:in aiheuttamaa maksan rasvapitoisuuden vähenemistä havaittiin 52 hoitoviikon kohdalla.

Lipidien väheneminen

Resmetiroomi vähentää veren matalatiheyksisen lipoproteiinin (LDL) kolesterolia, apolipoproteiini B:tä, lipoproteiinin (a) ja triglyseridin pitoisuutta. Kaikkien lipidejä koskevien päätapahtumien arvot pienenevät aluksi neljän viikon jälkeen (ensimmäinen arviointi) ja jatkuivat 24 viikon ja 52 viikon hoidon ajan.

Prohormoni FT4

Prohormoni FT4:n pitoisuuden vähenemistä havaittiin ensimmäisessä arvioinnissa neljän hoitoviikon kohdalla. Samanlaisia FT4:n pientymisiä havaittiin hoidon aikana.

Sukupuolihormoneja sitova globuliini (SHBG)

Resmetiroomi lisäsi sukupuolihormoneja sitovan globuliinin (SHBG:n) pitoisuuksia ensimmäisessä arvioinnissa neljän viikon hoidon jälkeen ja pidemmällä hoidon kestolla. Viikkoon 52 mennessä SHBG kasvoi lähtötilanteesta 145 % (95 %:n luottamusväli: 128, 160 %) 80 mg:n annoksella, 205 % (95 %:n luottamusväli: 182, 229 %) 100 mg:n annoksella ja -0,4 % (95 %:n luottamusväli: -4, 2 %) lumelääkkeellä. SHBG-arvon suurenemiseen ei liittynyt tunnettuja haittavaikutuksia.

Sydämen elektrofysiologia

Kun resmetiroomia annettiin 200 mg:n annoksena seitsemän päivän ajan, se ei pidentänyt QT-aikaa, PR-aikaa tai QRS-aikaa eikä muuttanut sykettä terveillä koehenkilöillä tehdyssä tutkimuksessa.

Kliininen teho ja turvallisuus

Resmetiroomin tehoa tutkittiin yhdessä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa kliinisessä monikeskustutkimuksessa, johon osallistui maksafibroosia (MAESTRO-NASH) sairastavia potilaita. MAESTRO-NASHin 54 kuukauden hoitotulokset ovat edelleen kesken. Kaksi ensisijaista päätapahtumaa 52 viikon analyysissä olivat resmetiroomin vaikutukset lumelääkkeeseen verrattuna seuraaviin: 1) niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, joilla NASH oli parantunut (maksasolujen vaahtomainen degeneraatio [ballooning] 0, tulehdus 0,1) yhdistyneenä vähintään kahden pisteen NAFLD:n aktiivisuuden pistemäärän (NAFLD activity score, NAS) pienentymiseen ilman maksabiopsialla todettua fibroosin pienenemistä, ja 2) lähtötilanteeseen nähden histologinen parannus, joka osoitettiin vähintään yhden pisteen paranemisena fibroosissa (NASH Clinical Research Network [CRN] -järjestelmässä) maksabiopsialla tutkittuna yhdistyneenä siihen, ettei NAS-lukema huonontunut (yhteensä kolme NAS:n osatekijää: ”ballooning”, tulehdus ja steatoosi).

MAESTRO-NASH-tutkimukseen otettiin mukaan potilaita, joilla oli metabolisia riskitekijöitä sekä lähtötilanteessa tai vasta otettu maksabiopsia, jossa todettiin NASH ja NAS-pistemääräksi vähintään 4 sekä fibroosin vaikeusaste 2 tai 3.

52 viikon arvioinnissa oli mukana 917 F2- tai F3-fibroosia sairastavaa potilasta, jotka saivat resmetiroomia 80 mg (n=306), resmetiroomia 100 mg (n=308) tai lumelääkettä (n=303) kerran päivässä ruokavalioon ja liikuntaan liittyvän elämäntapaneuvonnan lisäksi. Potilaat saivat samanaikaisesti vakio-annoksia diabeteksen, dyslipidemian ja hypertension hoitoon tarkoitettuja lääkevalmisteita. Potilaat stratifioitiin lähtötilanteen tyypin 2 diabetestilanteen (olemassa / ei olemassa) ja fibroosivaiheen mukaan.

Demografiset tiedot ja lähtötilanteen taudin ominaisuudet jakautuivat tasaisesti hoitoryhmien välillä. Keski-ikä (SD) lähtötilanteessa oli 57 (11) vuotta. Potilaista 25 % oli yli 65-vuotiaita ja 2 % vähintään 75-vuotiaita. Kaiken kaikkiaan 56 % oli naisia, 21 % latinalaisamerikkalaisia ja roduista 89 % oli valkoisia, 3 % muita, 3 % aasialaisia ja 2 % mustia. Painoindeksin keskiarvo oli 36 (7), ja kehon keskipaino oli 101 (23) kg. Lähtötilanteen sairauden ja liitännäissairauksien ominaisuudet on esitetty taulukossa 2.

Taulukko 2: Lähtötilanteen sairauksien ja liitännäissairauksien ominaisuudet MAESTRO-NASH-tutkimukseen osallistuneilla F2- ja F3-potilailla

	Yhteensä (N=917)
Tyypin 2 diabetes, n (%)	614 (67)
Hypertensio, n (%)	715 (78)
Dyslipidemia, n (%)	652 (71)
Statiinin käyttö, n (%)	441 (48)
Tyroksiinin käyttö, n (%)	124 (14)
FibroScan VCTE (kPa), mediaani (Q1, Q3)	12 (10, 15)
FibroScan CAP (dB/m), mediaani (Q1, Q3)	350 (321, 378)
MRI-PDFF (%) , mediaani (Q1, Q3)	17 (13, 22)
Fibroosin aste	
F2, n (%)	319 (35)
F3, n (%)	583 (64)
NAS seulontavaiheessa ≥ 5 , n (%)	770 (84)
ELF-pistemäärä (n = 905), mediaani (Q1, Q3)	9,7 (9,2, 10,4)
Fib-4-indeksi (n = 915), mediaani (Q1, Q3)	1,3 (1,0, 1,8)

Huomaa: Potilaat, joiden pisteytys oli uudelleen F4 lähtötilanteessa, katsottiin stratifointia ja analyysia varten F3-pisteiksi, ja heidät on sisällytetty F3-lukuihin.

Resmetiroomin 80 ja 100 mg:n annokset saavuttivat molemmat ensisijaiset päätetapahtumat, ja NASH:in parantumisessa ja fibroosin paranemisessa (yhdeällä vaiheella) havaittiin tilastollisesti merkitsevä parannus lumelääkkeeseen verrattuna (taulukko 3). Tutkimuksen muiden päätetapahtumien luottamusvälit eivät olleet monivertailukontrolloituja. NASH:in parantuminen ja fibroosin paraneminen olivat yhdenmukaisia iästä, sukupuolesta, diabetesstatuksesta ja lähtötason fibroosivaiheesta riippumatta. Lisäksi NASH:in parantuminen ja fibroosin paraneminen (yhdistettynä) sekä fibroosin kaksivaiheinen väheneminen paranivat molemmilla resmetiroomin annoksilla lumelääkkeeseen verrattuna (taulukko 3).

Taulukko 3: Resmetiroomin vaikutus F2-/F3-potilailla viikolla 52 MAESTRO-NASH:n ensisijaisiin maksabiopsiapäätetapahtumiin

Viikko 52 Päätetapahtuma	Resmetiroomi 80 mg (N=300)	Resmetiroomi 100 mg (N=306)	Lumelääke (N=300)
NASH:in parantuminen (%) %:n ero lumelääkkeeseen verrattuna (95 %:n luottamusväli) p-arvo	26 16 (11, 22) < 0,0001	30 21 (15, 26) < 0,0001	10
Fibroosin lievittyminen (%) %:n ero lumelääkkeeseen verrattuna (95 %:n luottamusväli) p-arvo	27 9 (4, 15) 0,0017	29 12 (6, 18) < 0,0001	17

Huomaa: Puuttuvien tietojen katsottiin olevan niitä, jotka eivät saaneet hoitovastetta. Lisäksi suljettiin pois 11 potilasta, joiden biopsiat viivästyivät analyysiajan ulkopuolelle covid-19-tautiin liittyvien ongelmien vuoksi.

Resmetiroomin maksaentsyymiarvojen havaittiin pienentyneen lähtötilanteesta lumelääkettä saaneisiin potilaisiin viikolla 12, ja pieneneminen jatkui vuoden kuluessa (taulukko 4).

Taulukko 4: Maksaentsyymien keskimääräinen prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta viikolle 48 F2–F3-potilailla – ANCOVA ja lumelääkepohjainen (-CR) moni-imputointi (viikko 52 muutettu hoitoaika mukainen populaatio – F2/F3)

Parametri	Resmetiroomi 80 mg N = 305	Resmetiroomi 100 mg N = 308	Lumelääke N = 303
ALT (% CFB) Lumelääkkeeseen verrattuna	-17,2 -18,2 (-27,0; -9,5)	-22,5 -23,6 (-32,5, -14,7)	1,0
AST (% CFB) Lumelääkkeeseen verrattuna	-13,8 -17,4 (-25,7; -9,1)	-18,7 -22,2 (-30,7; -13,8)	3,6
GGT (% CFB) Lumelääkkeeseen verrattuna	-21,8 -27,5 (-36,8; -18,1)	-27,4 -32,0 (-42,7; -23,4)	5,7

ANCOVA = kovarianssianalyysi; %CFB = prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta; CI = luottamusväli; CR = copy reference -imputointi

Huomaa: n = niiden potilaiden määrä, joita käytettiin pienimmän neliösumman keskiarvon (LSM) laskennassa imputoinnin jälkeen (imputointia ei tehty potilaille, joilla ei ollut lähtötilanteen tietoja).

Huomaa: Potilaat, jotka seurantavaiheessa kuuluivat F3-ryhmään ja jotka jompikumpi patologi arvioi F4-ryhmään uudelleen lähtötilanteessa, kuuluivat tähän ryhmään

% CFB = prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta

Useiden NASH-biomarkkereiden osalta potilailla, joiden lähtötaso oli korkeampi, resmetiroomi parani enemmän lähtötilanteesta viikkoon 52 mennessä verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin, mukaan lukien CK-18, ELF-pisteet, PIINP, TIMP-1 ja hyaluronihappo (HA).

Kaiken kaikkiaan kuvannuspäätetapahtumista saadut tulokset osoittivat, että ensisijainen arviointi oli riittävä, kuten seuraavasta taulukosta käy ilmi (taulukko 5).

Taulukko 5: Kuvantamispäätetapahtumien keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikolle 52 F2-/F3-potilailla – ANCOVA ja lumelääkepohjainen (-CR) moni-imputointi (viikko 52 muutettu hoitoaikeen mukainen populaatio – F2/F3)

Parametri	Resmetiroomi 80 mg	Resmetiroomi 100 mg	Lumelääke
N	294	299	290
Fibroscan VCTE (kPa) (CFB)	-2,3	-3,0	-1,5
Lumelääkkeeseen verrattuna (95 %:n luottamusväli)	-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
Lumelääkkeeseen verrattuna (95 %:n luottamusväli)	-21,0 (-30,5; -11,6)	-22,2 (-31,4; -12,9)	

ANCOVA = kovarianssianalyysi; CFB = muutos lähtötilanteesta; CI = luottamusväli; CR = copy reference -imputointi

Huomaa: n = niiden potilaiden määrä, joita käytettiin pienimmän neliösumman keskiarvon (LSM) laskennassa imputoinnin jälkeen (imputointia ei tehty potilaille, joilla ei ollut lähtötilanteen tietoja).

Huomaa: Potilaat, jotka seulontavaiheessa kuuluivat F3-ryhmään ja jotka jompikumpi patologi arvioi F4-ryhmään uudelleen lähtötilanteessa, kuuluivat tähän ryhmään

Resmetiroomi vähensi lipidien ja lipoproteiinihiukkasten määrää enemmän kuin lumelääke (taulukko 6). Viikolla 24 resmetiroomi pienensi molemmilla tutkituilla annoksilla merkittävästi LDL-kolesterolipitoisuutta, joka on MAESTRO-NASH:n keskeinen toissijainen päätetapahtuma.

Taulukko 6: Keskimääräinen prosentuaalinen muutos LDL-C-tasossa lähtötilanteesta viikolle 52 F2/F3-potilailla

Parametri	Resmetiroomi 80 mg	Resmetiroomi 100 mg	Lumelääke
N	305	308	303
LDL-C (% CFB)	-13,3	-17,6	0
Lumelääkkeeseen verrattuna	-13,5 (-17,9; -9,5)	-17,9 (-22,0; -13,8)	

Huomaa: N perustuu 917 potilaan kokonaismäärään, josta vähennetään yksi Resmetiroomi 80 mg -ryhmään kuuluva potilas, jolla ei ollut lähtötilanteen LDL-C-arvoa.

Huomaa: Lumelääkepohjaisen (CR) moni-imputoinnin avulla imputoidut puuttuvat tiedot

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset resmetiroomin käytöstä yhden tai useamman pediatrisen potilasryhmän hoidossa metaboliseen toimintahäiriöön liittyvän steatohepatiitin hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä lapsipotilaiden hoidossa).

Ehdollinen myyntilupa

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa. Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa tätä lääkevalmistetta koskevat uudet tiedot, ja tarvittaessa tämä valmisteyhteenvedo päivitetään.

5.2. Farmakokinetiikka

Kerran päivässä otettujen annosten jälkeen vakaa tila saavutetaan tyypillisesti 3–6 päivän kuluessa annostelusta. Resmetiroomi-altistus vakaassa tilassa kasvaa annoksen mukaisesti 40 mg:n (0,5 kertaa pienin hyväksytty suositeltu annos) ja 100 mg:n välillä. Resmetiroomi-altistus kasvaa enemmän kuin annoksen mukaisesti 100 mg:n ja 200 mg:n (2 kertaa suurin hyväksytty suositeltu annos) annosten

välillä, noin 5,6-kertaiseksi. Resmetiroomi-altistus kasvoi 1,5–3-kertaiseksi kerran päivässä otettuna, mutta MGL-3623-metaboliitti ei kuitenkaan kerry. Jäljempänä olevassa taulukossa 7 on yhteenveto populaatiofarmakokineettisestä (PK) mallinnuksesta johdetusta arvioidusta resmetiroomin systeemisestä altistumisesta vakaassa tilassa MASH-potilailla. Resmetiroomialtistus on samanlainen F2-vaiheen fibroosia ja F3-vaiheen fibroosia sairastavilla MASH-potilailla.

Taulukko 7: Resmetiroomi: arvioitu systeeminen altistus vakaassa tilassa potilaille, joilla on MASH ja fibroosi (F2 ja F3)

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

Imeytyminen

Plasman huippupitoisuuden ($T_{\max}$) saavuttamiseen kulunut mediaaniaika on noin neljä tuntia useiden 80 mg:n tai 100 mg:n resmetiroomin päiväannosten jälkeen.

Ruokailun vaikutus

Runsaasti rasvaa sisältävän aterian (noin 150 kaloria proteiineista, 250 kaloria hiilihydraateista ja 500–600 kaloria rasvasta) samanaikaisella annostuksella ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta resmetiroomin oraaliiseen biologiseen hyötyosuuteen. Ruoan samanaikainen nauttiminen pienensi $C_{\max}$ -arvoa 33 prosenttia ja AUC-arvoa 11 prosenttia ja viivästytti $T_{\max}$ -arvon mediaania noin kaksi tuntia paastoamiseen verrattuna.

Jakautuminen

Resmetiroomin näennäinen jakautumistilavuus vakaassa tilassa (V_d/F) korreloi vahvasti painon kanssa. Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella niillä MASH-potilailla, joilla on fibroosivaihe F2/F3 ja joiden painon mediaani on 99 kg, V_d/F :n mediaani vakaassa tilassa oli 62,8 l. Resmetiroomi on sitoutunut plasmassa yli 99-prosenttisesti proteiineihin.

Biotransformaatio

In vitro -tutkimukset osoittivat, että resmetiroomi metaboloituu osittain CYP2C8:n välityksellä ja on kuljettajaproteiinien, kuten OATP1B1:n, OATP1B3:n ja BCRP:n, substraatti.

Resmetiroomilla on kaksi merkittävää metaboliittia: oksaalihappo ja MGL-3623. MGL-3623 on THR- β :n suhteen noin 30 kertaa heikompi kuin resmetiroomi. MGL-3623:n osuus plasman AUC-kokonaisarvosta oli noin 16 prosenttia, ja oksaalihapon osuus plasman AUC-kokonaisarvosta oli noin 15 prosenttia toistettujen suun kautta otettujen annosten jälkeen massa-tasapainotutkimuksessa, jossa käytettiin resmetiroomi-liuoksen 100 mg:n annosta. MGL-3623 ei kerry, kun resmetiroomia annetaan toistuvasti.

Eliminaatio

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella fibroosivaiheessa F2/F3 olevilla MASH-potilailla plasman resmetiroomin terminaalisen puoliintumisaajan mediaani ($t_{1/2}$) oli 4,5 tuntia. Keskimääräinen näennäinen puhdistuma (CL/F) vakaassa tilassa on 18,6 l/h (64,4 %).

Erityisryhmät

Maksan vajaatoiminta

Resmetiroomin käyttöä on vältettävä potilailla, joilla on dekompensoitunut kirroosi. Keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pughin luokitus B tai C) lisää resmetiroomin $C_{\max}$ - ja AUC-arvoa, mikä voi lisätä haittavaikutusten riskiä.

Resmetiroomin ja sen metaboliitin kinetiikkaa verrattiin potilaissa, joilla ei ollut MASH:a mutta oli maksan vajaatoiminta (lievä [N=10], keskivaikea [N=10] ja vaikea [N=3] Child-Pughin luokituksen mukaan), ja henkilöissä, joiden maksan toiminta oli normaali (n=8), kun resmetiroomia oli annettu 80 mg toistuvasti 6 päivän ajan.

Kun resmetiroomia oli annettu 80 mg toistuvasti 6 päivän ajan, resmetiroomin AUC-arvon geometrisen keskiarvon prosentuaalinen suhde oli lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla 115 %, keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla 303 % ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla 2 350 % verrattuna koehenkilöihin, joilla oli normaali maksan toiminta. Geometristen keskiarvojen prosentuaalinen suhde $C_{\max}$ -arvon osalta oli 133 %, 196 % ja 919 % (ks. kohta 4.2).

Resmetiroomin ja sen metaboliitin kinetiikkaa MASH-potilaissa, joilla oli lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka A) verrattiin potilaisiin, joilla oli ei-kirroottinen MASH, kun resmetiroomia annettiin toistuvasti 100 mg:n annoksina 6 päivän ajan. Resmetiroomin farmakokineettiset ominaisuudet eivät muuttuneet lievää maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka A) sairastavilla MASH-kirroosipotilailla verrattuna ei-kirroottisiin MASH-potilaisiin. Annoksen muuttamista ei suositella potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pughin luokan A kirroosi).

Resmetiroomin turvallisuutta ja tehoa ei ole vahvistettu MASH-kirroosipotilailla.

Munuaisten vajaatoiminta

Resmetiroomin ja sen metaboliitin MGL-3623 farmakokinetiikkaa tutkittiin potilaissa, joilla oli lievä, keskivaikea ja vaikea munuaisten vajaatoiminta. Erittyminen munuaisten kautta on vähäinen eliminaatioreitti. Lievää ja keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla resmetiroomi-altistus oli verrattavissa potilaisiin, joiden munuaiset toimivat normaalisti, eikä ero ollut kliinisesti merkittävää. Potilailla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²), resmetiroomin toistuva annostelu suurensi AUC-arvoa noin 1,5-kertaiseksi ja $C_{\max}$ -arvoa 1,3-kertaiseksi verrattuna vastaaviin terveisiin kontrolleihin. Altistuminen metaboliitille MGL-3623 lisääntyi vähäisemmässä määrin. Nämä nousut pysyivät suositellulla annoksella väestössä havaitun vaihtelun rajoissa. On tärkeää huomata, että havaitut altistuksen muutokset eivät liittyneet kliinisesti merkittäviin muutoksiin farmakodynaamisissa markkereissa (mukaan lukien kilpirauhashormonit, lipidit ja SHBG) tai turvallisuussignaaleissa. Siksi annoksen muuttamista ei pidetä tarpeellisena munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.2).

Muut erityispotilasryhmät

Ikä (alle 65 vuotta ja vähintään 65 vuotta), sukupuoli tai rotu eivät vaikuttaneet resmetiroomin farmakokinetiikkaan. Etnisen alkuperän vaikutuksia ei arvioitu.

Populaatiofarmakokineettisen mallin tulokset viittaavat siihen, että resmetiroomin puhdistuma on nopeampi enemmän painavilla potilailla (ks. kohta 4.2). Resmetiroomin altistus-vastemallissa ei tunnistettu painon lisäksi muita parametreja, jotka olisivat vaikuttaneet tehokkuusparametreihin.

5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Karsinogeneesi

Kaksi vuotta kestäneessä CD-1-hiirillä tehdyssä tutkimuksessa resmetiroomi aiheutti leiomyoomaa tai leiomyosarkoomaa kohdussa annoksella 100 mg/kg/vrk (51 kertaa suositeltua enimmäisannosta AUC-arvon perusteella). Naarashiirillä ei havaittu tuumorigeenisia vaikutuksia annoksilla, jotka olivat enintään 30 mg/kg/vrk (14 kertaa suositeltua enimmäisannosta AUC-arvon perusteella), tai uroshiirillä annoksilla, jotka olivat enintään 100 mg/kg/vrk (35 kertaa suositeltua enimmäisannosta AUC-arvon perusteella).

Kaksi vuotta kestäneessä Sprague-Dawley-rottilla tehdyssä tutkimuksessa resmetiroomi aiheutti hyvälaatuista fibroadenomaa urosten maitorauhasessa annoksella 30 mg/kg/vrk (6,5 kertaa suositeltua enimmäisannosta AUC-arvon perusteella suurempi annos). Urosrotilla ei havaittu tuumorigeenisia vaikutuksia annoksilla, jotka olivat enintään 6 mg/kg/vrk (3,7 kertaa suurin suositeltu annos AUC:n perusteella), tai naarasrotilla annoksilla, jotka olivat enintään 30 mg/kg/vrk (3,4 kertaa suurin suositeltu annos AUC:n perusteella).

Hedelmällisyys-, lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Uros- ja naarasrotilla tehdyssä hedelmällisyyttä ja alkion varhaiskehitystä koskevassa tutkimuksessa ei havaittu, että resmetiroomilla olisi ollut haittavaikutuksia urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen, lisääntymiselimiin, lisääntymistoimintoihin tai alkion varhaiskehitykseen, kun suun kautta otettu annos oli enintään 30 mg/kg/vrk (urosten osalta 6,9-kertainen ja naarasrottien osalta 2,6-kertainen suositeltu enimmäisannokseen nähden AUC:n perusteella).

Tiineillä rotilla, joita hoidettiin suun kautta enintään 100 mg/kg/vrk annoksella (21 kertaa suurin suositeltu annos AUC:n perusteella), tai tiineillä kaneilla, joita hoidettiin suun kautta enintään 30 mg/kg/vrk annoksella (2,8 kertaa suurin suositeltu annos AUC:n perusteella) organogeneesin aikana, ei havaittu vaikutuksia alkion/sikiön kehitykseen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

Tabletin ydin

Selluloosa, mikrokiteinen

Mannitoli

Kroskarmelloosinatrium Kolloidinen vedetön piidioksidi Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste

Rezdiffra 60 mg kalvopäällysteiset tabletit

Poly(vinyylialkoholi)

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli

Talkki

Rezdiffra 80 mg kalvopäällysteiset tabletit

Poly(vinyylialkoholi)

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli

Talkki

Keltainen rautaoksidi (E172)

Rezdiffra 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

Poly(vinyylialkoholi)

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli

Talkki

Keltainen rautaoksidi (E172)

Punainen rautaoksidi (E172)

6.2. Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3. Kestoaika

3 vuotta.

6.4. Säilytystä koskevat erityiset varotoimet

Säilytettävä alle 30 °C:ssa.

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Kalvopäällysteinen Rezdiffra-tabletti toimitetaan PVC-/PCTFE-läpipainopakkauksessa, jossa on alumiinifoliotiiviste.

Pakkauskoko: 28 kalvopäällysteistä tablettia.

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited

1 Castlewood Avenue

Dublin

D06 H685

Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/25/1962/001

EU/1/25/1962/002

EU/1/25/1962/003

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMIS-/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN
MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN
KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on esitetty asetuksen (EY) Nro 507/2006 9 artiklassa, ja myyntiluvan haltijan on toimitettava määräaikaiset turvallisuuskatsaukset kuuden kuukauden välein.

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- Kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkitsevään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA

Myyntiluvan haltijan tulee tämän myyntiluvan ehdollisuuden vuoksi ja asetuksen (EY) Nro 726/2004 14a artiklan nojalla tehdä seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

Kuvaus	Määräaika
Myyntiluvan haltijan on toimitettava lopulliset tulokset vaiheen III kaksoissokkoutetusta, satunnaistetusta lumelääkekontrolloidusta tutkimuksesta MGL-3196-11 (MAESTRO-NASH), jotta voidaan vahvistaa resmetiroomin teho ja turvallisuus aikuisilla, joilla on ei-kirroottiseen metaboliseen häiriöön liittyvä steatohepatiitti (MASH) ja keskivaikea tai pitkälle edennyt maksafibroosi (fibroosivaiheet F2–F3).	31. maaliskuuta 2029
Myyntiluvan haltijan on toimitettava lopulliset tulokset vaiheen III kaksoissokkoutetusta, satunnaistetusta lumelääkekontrolloidusta tutkimuksesta MGL-3196-19 (MAESTRO-NASH-TULOKSET), jotta voidaan vahvistaa resmetiroomin teho ja turvallisuus aikuisilla, joilla on ei-kirroottiseen metaboliseen häiriöön liittyvä steatohepatiitti (MASH) ja keskivaikea tai pitkälle edennyt maksafibroosi (fibroosivaiheet F2–F3).	31. maaliskuuta 2028

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Rezdiffra 60 mg kalvopäällysteiset tabletit
resmetiroomi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 60 mg resmetiroomia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteinen tabletti
28 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytettävä alle 30 °C:ssa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Dublin
D06 H685
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1962/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Rezdiffra 60 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rezdiffra 60 mg kalvopäällysteiset tabletit
resmetiroomi

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Erä

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Rezdiffra 80 mg kalvopäällysteiset tabletit
resmetiroomi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 80 mg resmetiroomia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteinen tabletti
28 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytettävä alle 30 °C:ssa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Dublin
D06 H685
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1962/002

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Rezdiffra 80 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rezdiffra 80 mg kalvopäällysteiset tabletit
resmetiroomi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Erä

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SAURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Rezdiffra 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
resmetiroomi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg resmetiroomia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteinen tabletti
28 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytettävä alle 30 °C:ssa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Dublin
D06 H685
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1962/003

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Rezdiffra 100 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rezdiffra 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
resmetiroomi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Erä

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

C. Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Rezdiffra 60 mg kalvopäällysteiset tabletit
Rezdiffra 80 mg kalvopäällysteiset tabletit
Rezdiffra 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
resmetiroomi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Rezdiffra on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Rezdiffraa
3. Miten Rezdiffraa otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Rezdiffran säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Rezdiffra on ja mihin sitä käytetään

Rezdiffran vaikuttava aine on resmetiroomi.

Rezdiffra on lääke, jota käytetään aikuisilla metabolisen rasvamaksatulehduksen (metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, MASH) hoitoon. MASH on maksasairaus, jossa maksaan kertyy rasvaa, joka voi aiheuttaa tulehdusta ja vahingoittaa maksasoluja. Rezdiffraa käytetään aikuisilla, joilla on esiintynyt tulehdusta ja soluvaurioita, jotka ovat johtaneet keskivaikeaan arpeutumiseen (vaiheen 2 fibroosi) tai merkittävään arpeutumiseen (vaiheen 3 fibroosi).

Rezdiffran vaikuttava aine resmetiroomi vaikuttaa sitoutumalla kilpirauhashormonireseptori beeta -nimiseen proteiiniin (THR-β) ja aktivoimalla sitä maksasoluissa, joita kutsutaan hepatosyyteiksi. MASH-potilailla THR-β vaikuttaa vähemmän. Aktivoimalla THR-β:n maksassa resmetiroomi lisää rasvan hajoamista. Tämä vähentää maksaan varastoituneen rasvan määrää, mikä voi auttaa vähentämään tulehdusta, fibroosia ja parantamaan maksan toimintaa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Rezdiffraa

Älä käytä Rezdiffraa

- jos olet allerginen resmetiroomille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Rezdiffraa.

Kerro lääkärille erityisesti, jos:

- sinulla on muita maksaongelmia kuin MASH, kuten maksatulehdus, mukaan lukien virushepatiitti (virusinfektion aiheuttama maksatulehdus) tai jokin immuunijärjestelmään (kehon luonnolliseen puolustusjärjestelmään) liittyvä maksasairaus. Näihin sisältyvät autoimmunihepatiitti (immuunijärjestelmän aiheuttama maksatulehdus, joka hyökkää elimistön omia soluja vastaan) ja primaarinen biliaarinen kolangiitti (maksavaurio, joka aiheutuu, kun immuunijärjestelmä hyökkää maksasta sappinestettä kuljettavia sappiputkia vastaan)
- juot alkoholijuomia tai sinulla on alkoholin juomisesta johtuvia maksavaurioita
- sinulla on sappirakon ongelmia, kuten sappikiviä (sappirakossa olevat pienet kivet, jotka yleensä koostuvat kolesterolista)

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei saa antaa alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille. Rezdiffran turvallisuutta ja tehokkuutta ei tunneta heidän kannaltaan.

Muut lääkevalmisteet ja Rezdiffra

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä, koska nämä lääkkeet voivat nostaa Rezdiffran pitoisuutta elimistössä, mikä voi lisätä Rezdiffran haittavaikutusten riskiä:

- *klopidogreeli* (veren hyytymisen vähentäminen)
- *deferasiroksi* (liiallisen raudan poistaminen elimistöstä)
- *gemfibrosiili* (veren rasvojen alentaminen)
- *teriflunomidi* (multipeliskleroosin hoito)

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä, koska Rezdiffra saattaa nostaa näiden lääkkeiden pitoisuutta elimistössä, jolloin myös haittavaikutusten riski kasvaa:

- *atorvastatiini, pravastatiini, rosuvastatiini, simvastatiini* (statiinien ryhmään kuuluva lääke, jonka tarkoituksena on alentaa kolesterolipitoisuutta)
- *pioglitatsoni* (tai muut CYP2C8:n substraatit, tiettytyyppiset diabeteslääkkeet)

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Rezdiffraa ei ole tutkittu raskaana olevilla naisilla. Rezdiffran käyttöä raskauden aikana ei suositella.

Ei tiedetä, voiko Rezdiffra kulkeutua rintamaitoon ja vaikuttaa lapseen. Lääkäri auttaa tekemään päätöksen imetyksen lopettamisesta tai Rezdiffra-hoidosta luopumisesta ottaen huomioon rintaruokinnan hyödyt lapselle ja Rezdiffra-hoidon hyödyt äidille.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tällä lääkkeellä ei ole haitallista vaikutusta tai sillä on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Rezdiffra sisältää natriumia

Tämä lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) tablettia kohden eli se on käytännössä natriumiton.

3. Miten Rezdiffraa otetaan

Ota lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista annostusohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Miten paljon tätä lääkettä otetaan?

Rezdiffraa on saatavana suun kautta otettavana tablettina, joka voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman sitä. Rezdiffra-annos määräytyy potilaan painon mukaan. Potilaille, jotka painavat:

- alle 100 kg, suositeltu annos on 80 mg kerran päivässä.
- vähintään 100 kg, suositeltu annos on 100 mg kerran päivässä.

Lääkäri voi muuttaa annostasi maksan toiminnan mukaan ja jos käytät tiettyjä lääkkeitä (ks. kohta ”Muut lääkevalmisteet ja Rezdiffra”).

Jos otat enemmän Rezdiffra-valmistetta kuin sinun pitäisi

Kerro lääkärille, jos olet ottanut tai epäilet ottaneesi liian suuren annoksen Rezdiffraa.

Jos unohdat ottaa Rezdiffra-valmistetta

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Ota seuraava annos normaaliin aikaan.

Jos lopetat Rezdiffran käytön

Älä lopeta Rezdiffran käyttöä keskustelematta siitä ensin lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Sinulle voi tulla pahoinvointia ja ripulia, kun aloitat Rezdiffran käytön. Nämä haittavaikutukset ovat yleensä lieviä, ja ne häviävät yleensä itsestään alle kolmessa viikossa. Jos nämä ongelmat eivät korjaannu kolmen viikon kuluessa tai jos ne pahenevat, ota yhteyttä lääkäriin.

Hyvin yleiset (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä kymmenestä):

- ripuli
- pahoinvointi

Yleiset (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä kymmenestä):

- kutina (pruritus)

Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta):

- oksentelu
- vatsakipu
- ummetus
- ihottuma
- huimaus

Harvinaiset (saattaa aiheutua enintään yhdelle potilaalle tuhannesta):

- haimatulehdus, joka johtuu tukkeutumisesta (obstruktiivinen pankreatiitti)
- sappikivet (sappikivitauti)
- sappirakon tulehdus (sappirakkotulehdus) tai haima- tai sappitieongelmat
- kutiava ihottuma (nokkosihottuma)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):

- Maksan toimintakokeiden poikkeavat tulokset (maksatoksisuus)

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) esitetyn kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Rezdiffra säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeisellä käyttöpäivämäärällä tarkoitetaan kuukauden viimeistä päivää.

Säilytettävä alle 30 °C:ssa.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Rezdiffra sisältää

- Vaikuttava aine on resmetiroomi.
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää:
 - Rezdiffra 60 mg: 60 mg resmetiroomia.
 - Rezdiffra 80 mg: 80 mg resmetiroomia.
 - Rezdiffra 100 mg: 100 mg resmetiroomia.

- Muut aineosat:
 - *Tabletin ydin:* Mikrokiteinen selluloosa, mannitoli, kroskarmelloosinatrium (ks. kohta 2 ”Rezdiffra sisältää natriumia”), kolloidinen vedetön piidioksidi, magnesiumstearaatti.
 - *Tabletin kalvopäällyste:* Poly(vinyylialkoholi), titaanidioksidi (E171), makrogoli, talkki.
 - Rezdiffra 80 mg -kalvopäällysteiset tabletit sisältävät myös keltaista rautaoksidia (E172).
 - Rezdiffra 100 mg -kalvopäällysteiset tabletit sisältävät myös keltaista rautaoksidia (E172) ja punaista rautaoksidia (E172).

Rezdiffra-valmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Kalvopäällysteiset Rezdiffra 60 mg:n tabletit ovat valkoisia, soikeita kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden mitat ovat 6,4 mm x 12,2 mm. Tablettien yhdellä puolella on merkintä P60 ja niiden toinen puoli on sileä.

Kalvopäällysteiset Rezdiffra 80 mg:n tabletit ovat keltaisia, soikeita kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden mitat ovat 7,1 mm x 13,5 mm. Tablettien yhdellä puolella on merkintä P80 ja niiden toinen puoli on sileä.

Kalvopäällysteiset Rezdiffra 100 mg:n tabletit ovat beigestä vaaleanpunaiseen, soikeita kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden mitat ovat 7,6 mm x 14,6 mm. Tablettien yhdellä puolella on merkintä P100 ja niiden toinen puoli on sileä.

Kalvopäällysteiset Rezdiffra-tabletit on pakattu PVC-/PCTFE-läpipainopakkauksiin, joissa on alumiinifoliotiiviste.

Pakkauskoko

28 kalvopäällysteistä tablettia.

Myyntiluvan haltija

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Dublin
D06 H685
Irlanti

Valmistaja

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Tämä lääkevalmiste on saanut ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa. Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa uudet tiedot tästä lääkkeestä, ja tarvittaessa tämä pakkausseloste päivitetään.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla:
<https://www.ema.europa.eu>.