

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rezdiffra 60 mg filmdoboz
Rezdiffra 80 mg filmdoboz
Rezdiffra 100 mg filmdoboz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Rezdiffra 60 mg filmdoboz

60 mg rezmetiromot tartalmaz filmdobozként.

Rezdiffra 80 mg filmdoboz

80 mg rezmetiromot tartalmaz filmdobozként.

Rezdiffra 100 mg filmdoboz

100 mg rezmetiromot tartalmaz filmdobozként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmdoboz.

Rezdiffra 60 mg filmdoboz

Fehér, ovális filmdoboz, amelynek egyik oldalán a „P60” felirat látható dombornyomással, a másik oldala pedig sima. A tabletták körülbelül 6,4 mm × 12,2 mm méretű.

Rezdiffra 80 mg filmdoboz

Sárga, ovális filmdoboz, amelynek egyik oldalán a „P80” felirat látható dombornyomással, másik oldalán sima. A tabletták körülbelül 7,1 mm × 13,5 mm méretű.

Rezdiffra 100 mg filmdoboz

Béztől rózsaszínes árnyalatig terjedő színű, ovális filmdoboz, amelynek egyik oldalán a „P100” felirat látható dombornyomással, másik oldalán sima. A tabletták körülbelül 7,6 mm × 14,6 mm méretű.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1. Terápiás javallatok

A Rezdiffra diétával és testmozgással együtt a nem cirrotikus metabolikus diszfunkcióhoz társuló steatohepatitisben (MASH) szenvedő, közepesen előrehaladott vagy közepesen súlyos májfibrózisban (F2–F3 fibrózis stádiumok) szenvedő felnőttek kezelésére javallott.

4.2. Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Az adagolás a beteg testtömegén alapul (lásd 5.2 pont):

- 100 kg-nál kisebb testtömegű betegek esetében az ajánlott dózis 80 mg, szájon át, naponta egyszer alkalmazva.
- 100 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű betegek esetében az ajánlott dózis 100 mg, szájon át, naponta egyszer alkalmazva.

Kimaradt vagy késve bevett adagok

Ha egy dózis rezmetirom kimaradt, a betegnek a következő dózist a tervezett időpontban kell bevennie. A kihagyott dózis pótlására nem szabad kétszeres dózist bevenni.

CYP2C8 inhibitorok

A rezmetirom erős CYP2C8 inhibitorokkal (például gemfibrozil) való egyidejű alkalmazása nem javasolt. Amennyiben közepesen erős CYP2C8 inhibitorral (pl. klopidogrél, deferazirox, teriflunomid) egyidejűleg alkalmazzák, a rezmetirom dózisát 100 kg-os vagy azt meghaladó testtömegű betegek esetében 100 mg-ról 80 mg-ra, 100 kg-nál kisebb testsúlyú betegek esetében pedig 80 mg-ról 60 mg-ra kell csökkenteni (lásd 4.5 pont).

Különleges betegcsoportok

Májkárosodás

- *Enyhe májkárosodás*

Enyhe májkárosodásban (Child-Pugh A) szenvedő betegeknél nincs szükség dózismódosításra. A Child-Pugh A cirrhosis esetében nem igazolták a biztonságosságot és a hatásosságot (lásd 5.2 pont).

- *Közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodás*

A rezmetirom fokozott expozícióját (C_{max} és AUC) figyelték meg közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél. A rezmetirom nem alkalmazható közepesen súlyos vagy súlyos (Child-Pugh B vagy C) májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont).

Veseelégtelenség

- *Enyhe veseelégtelenség (eGFR 60 – 89 ml/min), közepesen súlyos veseelégtelenség (eGFR 30 – 59 ml/min) és súlyos veseelégtelenség (eGFR 15 – 29 ml/min)*

Enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél a rezmetirom dózismódosítása nem javasolt. Közepesen súlyos vagy súlyos fokú vesekárosodás esetén az expozíció növekedése az expozíció várható variabilitásán belül van (lásd 5.2 pont).

Időskorúak

65 éves vagy annál idősebb betegeknél nincs szükség dózismódosításra (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A rezmetirom biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A rezmetirom étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is bevehető (lásd 5.2 pont).

4.3. Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4. Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az epehólyaggal kapcsolatos problémák

A klinikai vizsgálatokban cholecystitist gyakrabban figyeltek meg a rezmetirommal kezelt betegeknél, mint a placebóval kezelt betegeknél. Ha cholelithiasis gyanúja merül fel, az epehólyag diagnosztikai vizsgálatai és megfelelő klinikai utánpótlás indokolt.

Alkalmazás egyéb májbetegségek esetén

A rezmetiromot más krónikus májbetegségekben szenvedő betegeknél nem tanulmányozták. A rezmetiromot elővigyázatosan kell alkalmazni egyéb fennálló májbetegségben, például autoimmun májbetegségben vagy aktív vírusos hepatitisben szenvedő MASH-betegeknél. A rezmetiromot elővigyázatosan kell alkalmazni alkohollal összefüggő májbetegségben szenvedő betegeknél.

Májenzimek

A kezelés alatt rendszeres időközönként ellenőrizni kell a májenzimeket. Ha hepatotoxicitás gyanúja merül fel, a rezmetirom-kezelést le kell állítani, és folytatni kell a máj kémiai állapotának monitorozását.

Nátriumtartalom

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5. Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

A rezmetirom részben a CYP2C8 által metabolizálódik.

Más gyógyszerek hatása a rezmetiromra

CYP2C8 inhibitorok

A klopidozgrél, egy közepesen erős CYP2C8 inhibitor, növelte a rezmetirom expozíciót (1,3-szeres a C_{max} -ban és 1,7-szeres az AUC-ben) egészséges felnőttek alanyoknál. Mérsékelt CYP2C8 inhibitorokkal együtt alkalmazva javasolt a rezmetirom dózisának módosítása. Mivel erős inhibitorok (például gemfibrozil) esetén nagyobb mértékű növekedés várható, alkalmazásuk nem ajánlott (lásd 4.2 pont).

A rezmetirom hatásai más gyógyszerekre

HMG-CoA-reduktáz-gátlók (sztatinok)

A rezmetirom sztatinok (azaz a szimvasztatin, a rozuvasztatin, a pravasztatin és az atorvasztatin) farmakokinetikájára gyakorolt hatását egészséges alanyokkal végzett vizsgálatokban értékelték:

- Szimvasztatin: Az AUC 1,7-szeresére, a C_{max} pedig 1,4-szeresére növekedett a szimvasztatin egyszeri, 20 mg-os dózisának a rezmetirommal (100 mg/nap) történő együttes alkalmazását követően.
- Rozuvasztatin: Az AUC 1,4-szeresére a C_{max} 1,8-szeresére növekedett egyszeri 20 mg rozuvasztatin és rezmetirom (100 mg/nap) együttes alkalmazását követően.
- Pravasztatin: Az AUC 1,4-szeresére a C_{max} 1,3-szeresére növekedett egyszeri 40 mg pravasztatin és rezmetirom (100 mg/nap) együttes alkalmazását követően.
- Atorvasztatin: Az AUC 1,4-szeresére növekedett a C_{max} változása nélkül egyszeri 20 mg atorvasztatin és rezmetirom (100 mg/nap) együttes alkalmazását követően.

A rozuvasztatin és a szimvasztatin dózisát napi 20 mg-ra, a pravasztatin és az atorvasztatin dózisát pedig napi 40 mg-ra kell korlátozni.

CYP2C8 szubsztrátok

A rezmetirom a CYP2C8 szubsztrátja és enyhe inhibitora. Egy egészséges alanyokkal végzett klinikai vizsgálatban a pioglitazon egyszeri *per os* dózisának (15 mg) és egy közepesen érzékeny CYP2C8 szubsztrátnak a rezmetirommal (100 mg/nap) történő egyidejű alkalmazása a pioglitazon AUC értékének 1,5-szeres emelkedését eredményezte a C_{max} változása nélkül.

Bár nincs szükség dózismódosításra, klinikai megfigyelés ajánlott, ha a rezmetiromot olyan CYP2C8 szubsztrátokkal együtt alkalmazzák, amelyek esetében az expozíció kismértékű növekedése súlyos vagy dózissal összefüggő mellékhatásokhoz vezethet.

OATP1B1, OATP1B3 és BCRP inhibitorok

A ciklosporinnal (OATP1B1/1B3 és BCRP inhibitor) együtt alkalmazva klinikailag szignifikáns különbséget nem figyeltek meg a rezmetirom farmakokinetikájában.

Warfarin

Egészséges, stabil INR-értékkel rendelkező alanyoknál a rezmetirom (100 mg/nap) több napon át történő alkalmazása minimális hatást gyakorolt az R- és S-warfarin AUC- és C_{max} -értékére. Nincs szükség dózismódosításra.

4.6. Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A rezmetirom terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem állnak rendelkezésre adatok. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat a reprodukív toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont).

A rezmetirom alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő terhesség alatt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a rezmetirom és/vagy annak metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Az anyatejjel táplált újszülöttekre/csecsemőkre nézve a kockázatot nem lehet kizárni.

El kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy a rezmetirom-kezelést szakítják meg – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, illetve a kezelés előnyét az anya szempontjából.

Termékenység

Nem állnak rendelkezésre adatok a humán termékenységre vonatkozóan. Állatkísérletek során nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat a termékenységre (lásd 5.3 pont).

4.7. A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A rezmetirom nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8. Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett mellékhatások a diarrhoea, a nausea és a pruritus.

A diarrhoea jellemzően a kezelés megkezdésekor jelentkezett, enyhe vagy közepesen súlyos volt, és átlagosan 2-3 héten belül magától megszűnt. A diarrhoea teljes gyógyulásáig eltelt idő mediánja 3-4 hét volt. A nausea a kezelés megkezdésekor jelentkezett, enyhe vagy közepesen súlyos volt, és gyakrabban fordult elő a nőbetegeknél.

Az egyéb ritka események közé tartozott a cholecystitis és az urticaria.

A kezelés abbahagyásának leggyakoribb oka minden korcsoportban a vizsgálati alany általi visszalépés volt.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Eltérő rendelkezés hiányában a mellékhatások 1. táblázatban szereplő gyakorisága a III. fázisú klinikai vizsgálatok kettős vak kezelési karjain (MAESTRO-NAASH és MAESTRO-NAFTD-1) randomizált betegeknél azonosított, minden okból bekövetkezett mellékhatások gyakoriságán alapul.

A mellékhatások a MedDRA szervrendszer és gyakoriság szerint vannak felsorolva: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$); nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások súlyosság szerint csökkenő sorrendben kerülnek megadásra.

1. táblázat: A MAESTRO-NASH és a MAESTRO-NAFTD-1 során tapasztalt mellékhatások

Szervrendszer	Gyakoriság: Mellékhatások
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori: szédülés
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori: diarrhoea, nausea Nem gyakori: hasi fájdalom, székrekedés, hányás Ritka: obstruktív pancreatitis ²
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Ritka: cholecystitis ^{1,2} , cholelithiasis Nem ismert: hepatotoxicitás
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori: pruritus Nem gyakori: bőrküetés Ritka: urticaria

¹ A „cholecystitis” megnevezésbe beletartoznak a következő preferált megnevezések: epevezetékgyulladás, epehólyag-kólika, epeúti dilatáció, cholecystitis, akut cholecystitis, krónikus cholecystitis és cholangitis.

² A placebohoz képest a cholecystitis és az obstruktív pancreatitis (epekö) magasabb előfordulási arányát figyelték meg a kezelési karokon. Ugyanakkor az expozíció-korrigált incidenciák arányok (EAIR-k) ezen események esetében egyik kezelési karon sem érték el a 100 betegévre (PY) vetített 1 értéket.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Emelkedett májenzimszintek

A rezmetirom-kezelés megkezdése utáni első 4 hétben az alanin-aminotranszferáz (ALT) és az aszpartát-aminotranszferáz (AST) átlagos szintjének enyhe emelkedését figyelték meg. Ezek az emelkedések gyakoribbak voltak az egyidejű sztatín-terápiában részesülő betegeknek. A kezelés megkezdését követő 4 héten belül az ALT és az AST értékekben az átlagos emelkedés mindkét rezmetiromos karban kisebb volt, mint a kiindulási érték 1,5-szerese. Ezek az értékek körülbelül 8 héttel a kezelés megkezdése után visszatértek a kiindulási értékre.

Pajzsmirigyfunkció-vizsgálatok

A prohormonmentes T4 (FT4) szintjének átlagos 2%-os, 13%-os, illetve 17%-os csökkenését figyelték meg 12 hónap elteltével a placeboval, a napi egyszeri 80 mg-os rezmetirommal, illetve a napi egyszeri 100 mg-os rezmetirommal kezelt betegeknek, az aktív T3 hormon, illetve a TSH minimális változása mellett. Az FT4 csökkenésével kapcsolatban nem voltak klinikai megállapítások.

Egyéb különleges betegcsoportok

Idősek

Az ajánlott dózist (80 mg vagy 100 mg) kapó, rezmetirom klinikai vizsgálataiban részt vevő, MASH-ben szenvedő 1794 beteg közül 440 (25%) 65 éves vagy idősebb, 54 beteg (3%) pedig 75 éves vagy idősebb volt. A kezelést a MAESTRO-NASH karon a 65 éves vagy idősebb betegek körében 100 mg dózis esetében nagyobb mértékben kellett megszakítani, mint 80 mg dózis esetében.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül

4.9. Túladagolás

Az egészséges vizsgálati alanyokkal végzett klinikai vizsgálatokban a rezmetirom legmagasabb dózisa napi egyszeri 200 mg volt legfeljebb 14 napon keresztül, további mellékhatások jelentése nélkül.

Túladagolás esetén a beteget figyelemmel kell kísérni a mellékhatások jeleit vagy tüneteit illetően (lásd 4.8. pont), és szükség szerint támogató ellátást kell biztosítani.

A magas fehérjekötődés miatt a gyógyszer hemodialízissel valószínűleg nem távolítható el (lásd 5.2 pont).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1. Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Epe- és májbetegségek gyógyszerei, májbetegségek gyógyszerei, ATC-kód: A05BA11.

Hatásmechanizmus

A rezmetirom a pajzsmirigyhormon receptor béta (THR- β) célzottan májra ható részleges agonistája. A rezmetirom a trijód-tironinhoz (T3) képest a maximális válasz 83,8%-át adta, az EC₅₀ 0,21 μ M volt egy THR- β aktivációt vizsgáló *in vitro* funkcionális vizsgálatban. A pajzsmirigyhormon receptor alfa (THR- α) agonizmusra vonatkozó ugyanezen funkcionális vizsgálat a T3-hoz képest 48,6%-os hatásosságot mutatott a rezmetirom esetében, 3,74 μ M-es EC₅₀ mellett. A THR- β a THR meghatározó formája a májban. A májban a THR- β stimulációja javítja a mitokondriális funkciót és a lipidanyagcserét, valamint növeli a zsírsav- β -oxidációt, ezáltal csökkentve a lipotoxikus májzsírt, a gyulladást és a májfibrózist. A rezmetirom máj által irányított THR- β agonizmusa különösen fontos a MASH kezelésében, és minimális nem célzott aktivitást eredményez a THR- α -val kapcsolatban olyan szövetekben, mint például a szív és a csontrendszer.

Farmakodinámiás hatások

Májzsírtartalom

A rezmetirom csökkenti a mágnesesrezonancia-képalkotás–protondenzitás–zsírfrakció vizsgálat (MRI-PDFF) vagy a Fibroscan kontrollált attenuációs paraméterrel (CAP) mért májzsírtartalmat. A máj zsírtartalmának csökkenését figyelték meg az MRI-PDFF módszerrel a kezelés 16. (első értékelés) és 52. hetében. A máj zsírtartalmának csökkenését figyelték meg a CAP módszerrel a kezelés 52. hetében.

A lipid-szintek csökkentése

A rezmetirom csökkenti a vér alacsony sűrűségű lipoprotein (LDL) koleszterin, apolipoprotein B, lipoprotein (a) és triglicerid szintjét. Kezdetben 4 hét elteltével (az első értékelés) csökkenést figyeltek meg az összes lipidvégpontban, amely a 24. és 52. héten is fennmaradt.

Prohormon FT4

A prohormon FT4 koncentrációjának csökkenését figyelték meg az első értékeléskor a 4 hetes kezelés utáni vizsgálat során. Hasonló csökkenést figyeltek meg az FT4-ben a kezelés során.

Nemi hormon-kötő globulin (SHBG)

A rezmetirom növelte a nemi hormon-kötő globulin (SHBG) koncentrációját az első értékeléskor a 4 hetes kezelés utáni vizsgálat során és hosszabb kezelési időtartamnál; az 52. hétre az SHBG a kiindulási értékhez képest 145%-kal nőtt (95%-os CI: 128,160%) a 80 mg-os dózis esetében, 205%-kal (95%-os CI: 182, 229%) a 100 mg-os dózis esetében és -0,4%-kal (95%-os CI: -4, 2%) placebo esetében. Az SHBG emelkedésével kapcsolatban nem merült fel ismert mellékhatás.

Cardialis elektrofiziológia

Egy egészséges alanyokkal végzett vizsgálatban a 7 napon keresztül alkalmazott 200 mg-os dózis hatására a rezmétrom nem nyújtotta meg a QT-szakaszt, a PR-intervallumot és a QRS-intervallumot, illetve nem változtatta meg a szívfrekvenciát.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A rezmétrom hatásosságát egy multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos klinikai vizsgálatban tanulmányozták MASH-ben szenvedő, májfibrózisos betegeknél (MAESTRO-NASH). A MAESTRO-NASH vizsgálat 54 hónapos kimeneti része továbbra is folyamatban van. Az 52 hetes elemzés két elsődleges végpontja a rezmétrom hatása volt a placebóval szemben az alábbiakra: 1., az NAFTD aktivitási pontszám (NAS) legalább 2 pontos csökkenésével és a fibrózis májbiopsziával való súlyosbodása nélkül társuló NASH (ballonozás 0, gyulladás 0,1) teljes gyógyulásának százalékos aránya; 2., a kiinduláshoz képest a szövettani javulás, amelyet az fibrosis (NASH Clinical Research Network [CRN] rendszer) legalább 1 pontos javulásával igazolt májbiopszia, a NAS súlyosbodása nélkül (a NAS összesen három komponense: ballonozás, gyulladás és steatosis).

A MAESTRO-NASH vizsgálatba metabolikus kockázati tényezőkkel rendelkező betegeket vontak be, akiknél a kiindulási májbiopszia vagy a közelmúltban végzett historikus májbiopszia legalább 4-es NAS mellett NASH-t mutatott, a fibrózis stádiuma pedig 2-es vagy 3-as volt.

Az 52 hetes értékelésben 917, F2 vagy F3 fibrózisban szenvedő beteg vett részt, akik naponta egyszer 80 mg (n=306) rezmétromot, 100 mg (n=308) rezmétromot vagy placebót (n=303) kaptak a diétával és testmozgással kapcsolatos életvezetési tanácsadás mellett. A betegek a diabetes, dyslipidaemia és hypertensio kezelésére szolgáló gyógyszereik stabil dózisait kapták. A betegeket a kiindulási 2-es típusú diabetes státusz (jelenleg fennálló/nincs jelen) és a fibrózis stádium szerint rétegezték.

A demográfiai adatok és a betegség kiindulási jellemzőinek megoszlása kiegyensúlyozott volt a kezelési karok között. A vizsgálat kezdetén az átlagos életkor (SD) 57 (11) év volt. A betegek 25%-a 65 évesnél idősebb volt, 2%-uk pedig 75 éves vagy idősebb volt. Összességében az alanyok 56%-a nő volt, a rasszok aránya: 21% latin-amerikai, 89% europid, 3% egyéb, 3% ázsiai és 2% fekete. Az átlagos testtömegindex 36 (7), az átlagos testtömeg pedig 101 (23) kg volt. A kiindulási betegséget és a komorbiditási jellemzőket a 2. táblázat tartalmazza.

2. táblázat: Kiindulási betegség és komorbiditási jellemzők a MAESTRO-NASH vizsgálatba bevont F2 és F3 betegeknél

	Összesen (N=917)
2-es típusú diabetes, n (%)	614 (67)
hypertensio, n (%)	715 (78)
dyslipidaemia, n (%)	652 (71)
sztatin alkalmazása, n (%)	441 (48)
thyroxin alkalmazása, n (%)	124 (14)
fibroScan VCTE (kPa), medián (Q1, Q3)	12 (10, 15)
fibroscan CAP (dB/m), medián (Q1, Q3)	350 (321, 378)
MRI-PDFF (%), medián (Q1, Q3)	17 (13, 22)
fibrózis fázis	
F2, n (%)	319 (35)
F3, n (%)	583 (64)
NAS a szűrőkor ≥ 5 , n (%)	770 (84)
ELF pontszám (n = 905), medián (Q1, Q3)	9,7 (9,2, 10,4)
Fib-4 index (n = 915), medián (Q1, Q3)	1,3 (1,0, 1,8)

Megjegyzés: Azokat a betegeket, akiknél az alaphelyzetben újraértékeltek az F4-et, F3-nak tekintették a rétegzés és elemzés céljából, és az F3 alatt szerepelnek.

A 80 mg-os és a 100 mg-os dózisban alkalmazott rezmetirom mindkét elsődleges végpontot elérte, statisztikailag szignifikáns javulással a placebohoz képest a NASH teljes gyógyulása és a fibrózis javulása tekintetében (1. stádium szerint) (3. táblázat). A más vizsgálati végpontokra vonatkozó megbízhatósági intervallumokat nem kontrollálták többszörös meghatározások esetén. A NASH teljes gyógyulása és a fibrózis javulása az életkortól, nemtől, diabetes státusztól és a fibrózis kiindulási stádiumától függetlenül konzisztens volt. A NASH teljes gyógyulása és a fibrózis javulása (kombinálva), valamint a fibrózis 2. stádiumú csökkenése szintén javult a rezmetirom mindkét dózisa esetén a placebohoz képest (3. táblázat).

3. táblázat: A rezmetirom hatása F2/F3 betegeknél az 52. héten a MAESTRO-NASH primer májbiopszia végpontjain

Végpont az 52. héten	Rezmetirom 80 mg (N=300)	Rezmetirom 100 mg (N=306)	Placebo (N=300)
NASH teljes gyógyulás (%)	26	30	10
%-os különbség a placebohoz képest (95%-os CI)	16 (11, 22)	21 (15, 26)	
p-érték	< 0,0001	< 0,0001	
A fibrózis javulása (%)	27	29	17
%-os különbség a placebohoz képest (95%-os CI)	9 (4, 15)	12 (6, 18)	
p-érték	0,0017	< 0,0001	

Megjegyzés: Hiányzó adatok esetén a beteget nem reagálónak tekintették. Ezenfelül 11 olyan beteget zártak ki, akiknél a biopszia Covid-járvánnyal kapcsolatos problémák miatt az elemzési ablakon kívülre esett.

A 12. héten a májenzimsszintek csökkenését figyelték meg a kiindulási értékekhez viszonyítva a rezmetirommal kezelt betegeknél a placeboval kezelt betegekhez képest, és ez egy év alatt tovább csökkent (4. táblázat).

4. táblázat: A májenzimek átlagos százalékos változása a kiindulási értékhez képest a 48. hétig F2-F3 betegekénél – ANCOVA placebo alapú (-CR) többszörös imputálással (52. hét módosított kezelési szándék szerinti populáció – F2/F3)

Paraméter	Rezmetirom 80 mg N = 305	Rezmetirom 100 mg N = 308	Placebo N = 303
ALT (% CFB) A placebohoz viszonyítva	-17,2 -18,2 (-27,0, -9,5)	-22,5 -23,6 (-32,5, -14,7)	1,0
AST (% CFB) A placebohoz viszonyítva	-13,8 -17,4 (-25,7, -9,1)	-18,7 -22,2 (-30,7, -13,8)	3,6
GGT (% CFB) A placebohoz viszonyítva	-21,8 -27,5 (-36,8, -18,1)	-27,4 -32,0 (-42,7, -23,4)	5,7

ANCOVA = a kovariancia elemzése; %CFB = százalékos változás az alapértékhez képest; CI = konfidencia-intervallum; CR=kópia referencia

Megjegyzés: n = az LSM imputálás utáni kiszámításához használt betegek száma (imputálást nem végeztek olyan betegekénél, akiknél nem álltak rendelkezésre kiindulási adatok).

Megjegyzés: Ebben az elemzésben szerepelnek azok a betegek, akik az F3 jogosultsági feltételeknek megfelelnek, és amely betegeket bármelyik patológus alaphelyzetben F4-ként értékelt újra.

% CFB = százalékos változás az alapértékhez képest

Számos NASH biomarker esetében magasabb kiindulási állapotú betegek esetén nagyobb javulást figyeltek meg a kiindulási értékről az 52. hétre a rezmetirommal kezelt betegekénél a placeboval kezelt betegekhez képest, beleértve a CK-18-at, ELF pontszámot, PIIINP-t, TIMP-1-et és hialuronsavat (HA)-szintet.

A képalkotó végpontok eredményei összességében alátámasztották az elsődleges értékelést, amint azt az alábbi táblázat mutatja (5. táblázat).

5. táblázat: A képalkotás végpontjainak átlagos változása a kiindulási értékhez képest az 52. héten F2/F3-as betegekénél – ANCOVA placebo alapú (CR) többszörös imputálással (52. hét, módosított kezelési szándék szerinti populáció – F2/F3)

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

ANCOVA = a kovariancia elemzése; CFB = százalékos változás az alapértékhez képest; CI = konfidenciaintervallum;

CR=kópia referencia

Megjegyzés: n = az LSM imputálás utáni kiszámításához használt betegek száma (imputálást nem végeztek olyan betegekénél, akiknél nem álltak rendelkezésre kiindulási adatok).

Megjegyzés: Ebben az elemzésben szerepelnek azok a betegek, akik az F3 jogosultsági feltételeknek megfelelnek, és amely betegeket bármelyik patológus alaphelyzetben F4-ként értékelt újra.

A rezmetirom nagyobb mértékben csökkentette a lipid és a lipoprotein részecskék mennyiségét, mint a placebo (6. táblázat). A 24. héten a rezmetirom mindkét vizsgált dózis esetén jelentősen csökkentette az LDL-C szintet, amely a MAESTRO-NASH kulcsfontosságú másodlagos végpontja.

6. táblázat: Az LDL-C átlagos százalékos változása a kiindulási értékhez képest az 52. hétig F2/F3 betegekénél

Paraméter	Rezmetirom 80 mg	Rezmetirom 100 mg	Placebo
N	305	308	303
LDL-C (% CFB)	-13,3	-17,6	0
A placebohoz viszonyítva	-13,5 (-17,9, -9,5)	-17,9 (-22,0, -13,8)	

Megjegyzés: Az N alapja az összesen 917 beteg mínusz egy beteg a rezmetirom 80 mg csoportban, akinek nem volt kiindulási LDL-C érték.

Megjegyzés: Hiányzó adatok placebo alapú (CR) többszörös imputálással történő imputálása

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a rezmetiromot tartalmazó vizsgálatok eredményeinek benyújtására vonatkozó kötelezettséget illetően a metabolikus diszfunkcionális steatohepatitis kezelése során (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Ideiglenes engedélyezés

Ezt a gyógyszert „feltételes jóváhagyással” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani. Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja az erre a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ez az alkalmazási előírás is módosul.

5.2. Farmakokinetikai tulajdonságok

A napi egyszeri dózisok alkalmazását követően a dinamikus egyensúlyi állapot jellemzően az adagolást követő 3-6 napon belül alakul ki. A rezmetirom dinamikus egyensúlyi állapotú expozíció dózisarányosan növekszik 40 mg-os (a legalacsonyabb jóváhagyott javasolt dózis 0,5-szerese) és 100 mg-os dózisok között. A rezmetirom expozíció a dózisarányosnál nagyobb mértékben, 100 mg-os és 200 mg-os dózisok között (a legmagasabb jóváhagyott javasolt dózis 2-szerese) körülbelül 5,6-szeresére nő. A rezmetirom expozíció a napi egyszeri adagolást követően 1,5-3-szorosára emelkedett; mindemellett az MGL-3623 metabolit nem halmozódik fel. A MASH betegekénél a populációs farmakokinetikai modellezésből származó, becsült egyensúlyi szisztémás expozíciót az alábbi 7. táblázat foglalja össze. A rezmetirom expozíció hasonló az F2. stádiumú fibrózisban és az F3. stádiumú fibrózisban szenvedő MASH betegek között.

7. táblázat: A rezmetirom becsült szisztémás expozíció egyensúlyi állapotban fibrózisos MASH-ban (F2 és F3) szenvedő betegekénél

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

Felszívódás

A maximális plazmakoncentráció (T_{max}) eléréséhez szükséges idő mediánja körülbelül 4 óra a 80 mg vagy 100 mg ismételt napi dózis beadását követően.

Az étkezés hatása

Magas zsírtartalmú (fehérjéből 150, szénhidrátból 250, zsírból 500-600 kalóriát tartalmazó) ételekkel együtt történő alkalmazás nem gyakorolt klinikailag releváns hatást a rezmetirom orális biohasznosulására. Az egyidejű étel-miszer-adagolás 33%-os csökkenést eredményezett a C_{max} -ban, 11%-os csökkenést az AUC-ban, és körülbelül 2 órával késleltette a T_{max} mediánt az éhomi állapothoz képest.

Eloszlás

A rezmetirom látszólagos eloszlási térfogata egyensúlyi állapotban (V_d/F) nagymértékben korrelál a testtömeggel. A populációs farmakokinetikai elemzés alapján az F2/F3 fibrózisstádiumú és 99 kg medián testtömegű, CEFR-ben szenvedő betegeknél az egyensúlyi állapotban a V_d/F medián értéke 62,8 l volt. A rezmetirom a plazmában több mint 99%-ban kötődik fehérjékhez.

Biotranszformáció

Az *in vitro* vizsgálatok azt mutatták, hogy a rezmetirom részben a CYP2C8 által metabolizálódik, és olyan transzporterek szubsztátja, mint az OATP1B1, az OATP1B3 és a BCRP.

A rezmetiromnak két fő metabolitja van: az oxálsav és az MGL-3623. Az MGL-3623 körülbelül 30-szor kevésbé potens a THR- β esetén, mint a rezmetirom. Az MGL-3623 a teljes plazma AUC körülbelül 16%-át, az oxálsav pedig a teljes plazma AUC körülbelül 15%-át adta egy 100 mg-os rezmetirom-oldattal végzett, ismételt adagolású, *per os* tömegegyensúly-vizsgálatban. Az MGL-3623 nem halmozódik fel a rezmetirom ismételt adagolásával.

Elimináció

Populációs farmakokinetikai elemzés alapján, MASH-ben szenvedő, F2/F3 fibrózisstádiumú betegek esetében a rezmetirom terminális plazma felezési idejének ($t_{1/2}$) mediánértéke 4,5 óra. Az átlagos látható távolság (CL/F) állandósult állapotban 18,6 (64,4%) L/h.

Különleges betegcsoportok

Májkárosodás

A rezmetirom alkalmazását el kell kerülni a dekompenzált cirrózisban szenvedő betegeknél. Közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodás (Child-Pugh B vagy C) esetén nő a rezmetirom C_{max} és az AUC mértéke, ami növelheti a mellékhatások kockázatát.

A rezmetirom és metabolitjának eloszlását májkárosodásban szenvedő, nem MASH-ben szenvedő betegeknél (enyhe [N=10], közepesen súlyos [N=10] és súlyos [N=3] a Child-Pugh módszer szerint) és normál májfunkciójú betegeknél (n=8) hasonlították össze a rezmetirom 6 napon keresztül ismételt, 80 mg-os adagolását követően.

A normál májfunkciójú vizsgálati alanyokkal összehasonlítva, a 6 napig tartó, 80 mg-os ismételt adagolást követően, a rezmetirom esetében az AUC mértani átlagának aránya 115%, 303% és 2350% volt az enyhe, a közepesen súlyos és a súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél. A C_{max} geometriai átlagainak százalékos aránya 133%, 196%, illetve 919% volt (lásd 4.2 pont).

A rezmetirom és metabolitjának eloszlását MASH-ben szenvedő betegeknél hasonlították össze enyhe (Child-Pugh A stádium) májkárosodásban és nem cirrózisos MASH-ben szenvedő betegeknél a rezmetirom 100 mg-os, 6 napig tartó ismételt adagolását követően. Az enyhe májkárosodásban (Child-Pugh A) szenvedő MASH cirrhosisban szenvedő betegeknél a nem cirrózisos MASH-ben szenvedő betegekhez képest nem módosult a rezmetirom farmakokinetikai elrendezése. Enyhe májkárosodásban (Child-Pugh A stádium cirrhosis) szenvedő betegeknél a dózis módosítása nem javasolt.

A rezmetirom biztonságosságát és hatásosságát MASH cirrózisban szenvedő betegeknél nem igazolták.

Veseelégtelenség

A rezmetirom és MGL-3623 metabolitjának farmakokinetikáját enyhe, közepesen súlyos és súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél értékelték. A vesén keresztüli kiválasztás egy minor eliminációs útvonal. Enyhe és közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél a rezmetirom expozíció hasonló volt a normális vesefunkciójú betegeknél megfigyelthez, és klinikailag nem volt releváns. Súlyos vesekárosodásban (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) szenvedő betegeknél az ismételt adagolás az AUC értékének körülbelül 1,5-szeres emelkedését és a C_{max} értékének 1,3-szeres növekedését eredményezte a rezmetirom esetében a megfelelő egészséges kontrollokhoz képest. Az MGL-3623 metabolit expozíció kisebb mértékben nőtt. Ezek a növekedések az ajánlott dózishoz képest az általános populációban megfigyelt variabilitáson belül maradtak. Fontos, hogy az expozícióban megfigyelt változások nem társultak a farmakodinámiai markerek (beleértve a pajzsmirigyhormonokat, a lipideket és az SHBG-t) vagy a biztonságossági jelek klinikailag jelentős megváltozásával. Ezért veseelégtelenségben szenvedő betegeknél nem szükséges a dózis módosítása (lásd 4.2 pont).

Egyéb különleges betegcsoportok

A rezmetirom farmakokinetikáját nem befolyásolta az életkor (< 65 év és ≥ 65 év), a nem vagy a rassz. Az etnikai hovatartozás hatásait nem értékelték.

A populációs PK-modell eredményei a rezmetirom gyorsabb kiürülésére utalnak a nagyobb testtömegű betegeknél (lásd 4.2 pont). A rezmetirom expozíció-válasz modelljében a testtömegén kívül nem azonosítottak olyan paramétert, amely hatással volt a hatásossági paraméterekre.

5.3. A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási vagy genotoxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Karcinogenezis

Egy CD-1 egereken végzett kétéves vizsgálatban a rezmetirom 100 mg/kg/nap dózisban (az AUC alapján ajánlott maximális dózis 51-szerese) a méhben leiomyómát vagy leiomyosarcomát eredményezett. Nőivarú egereknél legfeljebb 30 mg/kg/nap dózisban (az AUC alapján ajánlott maximális dózis 14-szerese) vagy hím egereknél legfeljebb 100 mg/kg/nap dózisban (az AUC alapján ajánlott maximális dózis 35-szerese) nem figyeltek meg karcinogén hatást.

Egy kétéves, Sprague-Dawley patkányokkal végzett vizsgálatban a rezmetirom jóindulatú fibroadenómát eredményezett a hímek emlőmirigyében 30 mg/kg/nap dózisban (az AUC alapján ajánlott maximális dózis 6,5-szerese). Hímivarú patkányoknál legfeljebb 6 mg/kg/nap dózisban (az AUC alapján ajánlott maximális dózis 3,7-szerese) vagy nőstény patkányoknál legfeljebb 30 mg/kg/nap dózisban (az AUC alapján ajánlott maximális dózis 3,4-szerese) nem figyeltek meg karcinogén hatásokat.

Fertilitás, reprodukció és fejlődési toxicitás

A hímivarú és női patkányokon végzett termékenységi és korai embrionális fejlődési vizsgálatban a rezmetirom nem volt káros hatással a hím vagy nőstény termékenységre, a reprodukciós szervekre, a reprodukciós funkcióra vagy a korai embrionális fejlődésre legfeljebb 30 mg/kg/nap dózisban (a hímek és a nők esetében az AUC alapján ajánlott maximális dózis 6,9-szerese, illetve 2,6-szorosa).

Nem figyeltek meg az embryo-foetalis fejlődésre gyakorolt hatásokat a legfeljebb napi 100 mg/kg-mal szájon át kezelt vemhes patkányoknál (az AUC alapján javasolt maximális dózis 21-szerese), illetve a legfeljebb napi 30 mg/kg-mal szájon át kezelt vemhes nyulaknál (az AUC alapján javasolt maximális dózis 2,8-szorosa) az organogenezis időszaka alatt.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1. Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

mikrokristályos cellulóz
mannit
kroszkarmellóz-nátrium
vízmentes szilikagél
magnézium-sztearát

Tablettabevonat

Rezdiffra 60 mg filmdogetta

poli(vinil-alkohol)
titán-dioxid (E171)
makrogol
talkum

Rezdiffra 80 mg filmdogetta

poli(vinil-alkohol)
titán-dioxid (E171)
makrogol
talkum
sárga vas-oxid (E172)

Rezdiffra 100 mg filmdogetta

poli(vinil-alkohol)
titán-dioxid (E171)
makrogol
talkum
sárga vas-oxid (E172)
vörös vas-oxid (E172)

6.2. Inkompabilitások

Nem értelmezhető.

6.3. Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4. Különleges tárolási előírások

30 °C alatt tárolandó.

6.5. Csomagolás típusa és kiszerelése

A Rezdiffra filmtabletták alumíniumfólia-bevonattal ellátott PVC/PCTFE buborékfóliában kerülnek forgalomba.

28 filmtablettás kiszerelés.

6.6. A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Dublin
D06 H685
Írország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján található:
<https://www.ema.europa.eu>.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**
- E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS
FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK
TELJESÍTÉSÉRE FELTÉTELES FORGALOMBA
HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Az erre a készítményre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések benyújtására vonatkozó követelményeket az 507/2006/EK rendelet 9. cikke határozza meg, és ennek megfelelően a forgalomba hozatali engedély jogosultja 6 havonta köteles időszakos gyógyszerbiztonsági jelentést benyújtani.

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalombahozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

**E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS FORGALOMBA HOZATALT
KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE FELTÉTELES
FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ESETÉN**

Miután a forgalombahozatali engedély feltételes, a 726/2004/EK rendelet 14a. cikke szerint a forgalombahozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül végre kell hajtania az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
A rezmetirom hatásosságának és biztonságosságának megerősítése érdekében közepesen súlyos vagy előrehaladott májfibrózisban (F2–F3. stádiumú fibrosis) szenvedő, nem cirrózisos metabolikus diszfunkcióhoz társuló steatohepatitisben (MASH) szenvedő felnőtteknél a forgalombahozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania az MGL-3196-11 (MAESTRO-NASH), egy III. fázisú, kettős vak, randomizált, placebokontrollos vizsgálat végleges eredményeit.	2029. március 31.
A rezmetirom hatásosságának és biztonságosságának megerősítése érdekében közepesen súlyos vagy előrehaladott májfibrózisban (F2–F3. stádiumú fibrosis) szenvedő, nem cirrózisos metabolikus diszfunkcióhoz társuló steatohepatitisben (MASH) szenvedő felnőtteknél a forgalombahozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania az MGL-3196-19 (MAESTRO-NASH), egy III. fázisú, kettős vak, randomizált, placebokontrollos vizsgálat végleges eredményeit.	2028. március 31.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**KÜLSŐ DOBOZ****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Rezdiffra 60 mg filmdoboz
rezmetirom

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

60 mg rezmetiromot tartalmaz filmdobozként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Filmdoboz
28 darab filmdoboz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Száján át történő alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

30 °C alatt tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Dublin
D06 H685
Írország

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/25/1962/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Rezdiffra 60 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKFÓLIA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rezdiffra 60 mg filmtabletta
rezmetirom

2. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. EGYÉB

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**KÜLSŐ DOBOZ****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Rezdiffra 80 mg filmdoboz
rezmetirom

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

80 mg rezmetiromot tartalmaz filmdobozként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Filmdoboz
28 darab filmdoboz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Száján át történő alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

30 °C alatt tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Dublin
D06 H685
Írország

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/25/1962/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Rezdiffra 80 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKFÓLIA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rezdiffra 80 mg filmtabletta
rezmetirom

2. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. EGYÉB

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**DOBOZ****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Rezdiffra 100 mg filmdoboz
rezmetirom

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg rezmetiromot tartalmaz filmdobozként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Filmdoboz
28 darab filmdoboz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Száján át történő alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

30 °C alatt tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Dublin
D06 H685
Írország

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/25/1962/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Rezdiffra 100 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKFÓLIA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rezdiffra 100 mg filmtabletta
rezmetirom

2. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a beteg számára

Rezdiffra 60 mg filmdoboz
Rezdiffra 80 mg filmdoboz
Rezdiffra 100 mg filmdoboz
rezmetirom

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Rezdiffra és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Rezdiffra szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Rezdiffra-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Rezdiffra-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Rezdiffra és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Rezdiffra hatóanyaga a rezmetirom.

A Rezdiffra-t felnőtteknél a metabolikus diszfunkcióval társult szteatohepatitisz (MASH) kezelésére alkalmazzák. A MASH olyan májbetegség, amelynek során a májban zsír halmozódik fel, ami a májsejtek gyulladásához és károsodásához vezethet. A Rezdiffra-t olyan felnőtteknél alkalmazzák, akiknél közepesen súlyos hegesedést (2. stádiumú fibrózis) vagy jelentős hegesedést (3. stádiumú fibrózis) eredményező gyulladás és sejtkárosodás alakult ki.

A Rezdiffra hatóanyaga, a rezmetirom azáltal fejt ki hatását, hogy a májsejtek egy típusában, az úgynevezett hepatocitákban egy pajzsmirigyhormon receptor béta (THR-β) nevű fehérjéhez kötődik, és aktiválja azt. A MASH-ban szenvedő betegeknél a THR-β kisebb mértékben fejt ki hatást. A THR-β májban történő aktiválásával a rezmetirom növeli a zsírbomlást. Ez csökkenti a májban tárolt zsír mennyiségét, ami segíthet csökkenteni a gyulladást és a fibrózist, valamint javíthatja a máj funkcióját.

2. Tudnivalók a Rezdiffra szedése előtt

Ne szedje a Rezdiffra-t

- ha allergiás a rezmetironra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Rezdiffra szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Különösen akkor tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön:

- a MASH-n kívül más májproblémákban, például májfertőzésben is szenved, ideértve a vírusos hepatitiszt (a máj vírusfertőzés által okozott gyulladása) is, vagy az immunrendszert (a szervezet természetes védekező rendszere) érintő bármely májbetegségben szenved. Ide tartozik az autoimmun-hepatitisz (a szervezet saját sejtjeit megtámadó immunrendszer által okozott májgyulladás) és a primer biliáris kolangitisz (májkárosodás, amelyek akkor jelentkeznek, amikor az immunrendszer megtámadja az epecsatornákat, a májból az epét szállító csöveket).
- alkoholtartalmú italokat fogyaszt, vagy az alkohol fogyasztása miatt májkárosodásban szenved
- epehólyagproblémákban szenved, beleértve az epekövet (kisméretű, általában koleszterinből álló kő, amely az epehólyagban képződik) is.

Gyermekek és serdülők

Ez a gyógyszer 18 év alatti gyermekeknél és serdülőknél nem alkalmazható. Nem ismert, hogy a Rezdiffra biztonságos-e és hatásos-e a számukra.

Egyéb gyógyszerek és a Rezdiffra

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi, mert ezek a gyógyszerek növelhetik a Rezdiffra szintjét a szervezetében, ami növelheti a Rezdiffra mellékhatásainak kockázatát:

- *klopidogrel* (a vér alvadásának csökkentésére)
- *deferazirox* (a felesleges vas szervezetből való kiürítésére)
- *gemfibrozil* (a vérzsírok csökkentésére)
- *teriflunomid* (a szklerózis multiplex kezelésére)

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi, mivel a Rezdiffra növelheti ezeknek a gyógyszereknek a szintjét az Ön szervezetében, ami növelheti az ezekkel a gyógyszerekkel kapcsolatos mellékhatások kockázatát:

- *atorvasztatin, pravasztatin, rozuvasztatin, szimvasztatin* (a sztatinnak nevezett gyógyszerek csoportja a koleszterinszint csökkentésére)
- *pioglitazon* (vagy más, úgynevezett CYP2C8-szubsztrátok, a cukorbetegség kezelésére szolgáló gyógyszerek egyik osztálya)

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

A Rezdiffra-t terhes nőknél nem vizsgálták. A Rezdiffra alkalmazása nem javasolt terhesség alatt.

Nem ismert, hogy a Rezdiffra átjut-e az anyatejbe és hatással van-e a csecsemőre. Kezelőorvosa segíteni fog Önnek eldönteni, hogy a szoptatást hagyja-e abba vagy a Rezdiffra szedését mellőze-e, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, valamint a Rezdiffra-terápia előnyét az anya szempontjából.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ez a gyógyszer nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A Rezdiffra nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Rezdiffra-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A készítmény ajánlott adagja

A Rezdiffra szájon át szedett tabletta formájában kapható, amely étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is bevehető. A Rezdiffra adagja az Ön testsúlyától függ. A testsúlytól függően az adagolás a következő:

- kevesebb mint 100 kg esetén az ajánlott adag naponta egyszer 80 mg.
- 100 kg vagy annál nagyobb testsúly esetén az ajánlott adag 100 mg naponta egyszer.

Kezelőorvosa az Ön adagját a májfunkciójától és az Ön által szedett egyéb gyógyszerektől (lásd az „Egyéb gyógyszerek és a Rezdiffra” című pontot) függően módosíthatja.

Ha az előírtnál több Rezdiffra-t vett be

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha túl sok Rezdiffra-t vett be, vagy úgy gondolja, hogy túl sok Rezdiffra-t vett be.

Ha elfelejtette bevenni a Rezdiffra-t

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. A következő adagot a szokásos időpontban vegye be.

Ha idő előtt abbahagyja a Rezdiffra szedését

Ne hagyja abba a Rezdiffra alkalmazását anélkül, hogy ezt megbeszélné kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A Rezdiffra szedésének megkezdésekor hányingert és hasmenést tapasztalhat. Ezek a mellékhatások általában enyhék, és gyakran kevesebb mint 3 hét alatt maguktól megszűnnek. Ha ezek a panaszok 3 héten belül nem szűnnek meg, vagy súlyosbodnak, forduljon kezelőorvosához.

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet):

- hasmenés
- hányinger

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- viszketés (pruritusz)

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

- hányás
- hasi fájdalom
- székrekedés
- bőrkiütés
- szédülés

Ritka (1000 -ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

- elzáródás miatti hasnyálmirigy-gyulladás (obstruktív hasnyálmirigy-gyulladás)
- epekő (kolelitiázis)
- epehólyag-gyulladás (kolecisztitisz), illetve hasnyálmirigy- vagy epevezeték-problémák
- viszkető bőrkiütés (csalánkiütés)

Nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- Rendellenes májfunkciós vizsgálati értékek (hepatotoxicitás)

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Rezdiffra-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP.) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

30°C alatt tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Rezdiffra?

- A készítmény hatóanyaga a rezmetirom.
A következőket tartalmazza filmtablettánként:
 - Rezdiffra 60 mg: 60 mg rezmetirom.
 - Rezdiffra 80 mg: 80 mg rezmetirom.
 - Rezdiffra 100 mg: 100 mg rezmetirom.
- Egyéb összetevők:
 - *Tablettamag*: mikrokristályos cellulóz, mannit, kroszkarmellóz-nátrium (lásd 2. pont „A Rezdiffra nátriumot tartalmaz”), vízmentes szilikagél, magnézium-sztearát.
 - *Tabletta filmbevonat*: poli(vinil-alkohol), titán-dioxid (E171), makrogol, talkum.
 - A Rezdiffra 80 mg filmtabletta sárga vas-oxidot (E172) is tartalmaz.
 - A Rezdiffra 100 mg filmbevonatú tablettá sárga vas-oxidot (E172) és vörös vas-oxidot (E172) is tartalmaz.

Milyen a Rezdiffra külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Rezdiffra 60 mg filmtabletta fehér színű, 6,4 mm × 12,2 mm-es ovális filmtabletta, egyik oldalán a „P60” felirat található, a másik oldala pedig sima.

A Rezdiffra 80 mg filmtabletta sárga, 7,1 mm × 13,5 mm-es ovális filmtabletta, egyik oldalán a „P80” felirat található, másik oldalán sima.

A Rezdiffra 100 mg filmtabletta béztől rózsaszínig, 7,6 mm × 14,6 mm-es ovális filmtabletta, egyik oldalán a „P100” felirat található, másik oldalán sima.

A Rezdiffra filmtablettákat alumíniumfólia-bevonattal ellátott PVC/PCTFE buborékfóliába csomagolják.

Kiszereelés

28 darab filmtabletta

A forgalombahozatali engedély jogosultja

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Dublin
D06 H685
Írország

Gyártó

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Ezt a gyógyszert „feltételesen” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani. Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ez a betegtájékoztató is módosul.

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található. <https://www.ema.europa.eu>.