

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rezdiffra 60 mg plėvele dengtos tabletės
Rezdiffra 80 mg plėvele dengtos tabletės
Rezdiffra 100 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Rezdiffra 60 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 60 mg resmetiromo.

Rezdiffra 80 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 80 mg resmetiromo.

Rezdiffra 100 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg resmetiromo.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė

Rezdiffra 60 mg plėvele dengtos tabletės

Baltos, ovalios plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspaustas užrašas „P60“, o kita pusė lygi. Apytiksliai tabletės matmenys yra 6,4 mm x 12,2 mm.

Rezdiffra 80 mg plėvele dengtos tabletės

Geltonos, ovalios plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspaustas užrašas „P80“, o kita pusė lygi. Apytiksliai tabletės matmenys yra 7,1 mm x 13,5 mm.

Rezdiffra 100 mg plėvele dengtos tabletės

Gelsvai rausvos, ovalios plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspaustas užrašas „P100“, o kita pusė lygi. Apytiksliai tabletės matmenys yra 7,6 mm x 14,6 mm.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1. Terapinės indikacijos

Rezdiffra skiriamas kartu su dieta ir mankšta suaugusiųjų, kuriems diagnozuotas necirozinis su medžiagų apykaitos sutrikimu susijęs steatohepatitas (*angl. metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, MASH*) su vidutinio sunkumo arba pažengusia kepenų fibroze (F2–F3 stadijų fibrozė), gydymui.

4.2. Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Vaistinis preparatas dozuojamas pagal paciento kūno svorį (žr. 5.2 skyrių).

- Rekomenduojama dozė mažiau nei 100 kg sveriantiems pacientams yra 80 mg, geriant vieną kartą per parą.
- Pacientams, sveriantiems daugiau kaip 100 kg, rekomenduojama dozė yra 100 mg, geriant vieną kartą per parą.

Praleistos arba vėliau nei numatyta suvartotos dozės

Praleidus resmetiromo dozę, kitą dozę pacientas turi išgerti įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

CYP2C8 inhibitoriai

Resmetiromo nerekomenduojama vartoti kartu su stipriais CYP2C8 inhibitoriais (pvz., gemfibrozilu). Jei resmetiromas vartojamas kartu su vidutinio stiprumo CYP2C8 inhibitoriumi (pvz., klopidoogreliu, deferaziroksu, teriflunomidu), pacientams, sveriantiems daugiau kaip 100 kg, dozę reikia sumažinti nuo 100 mg iki 80 mg, o sveriantiems mažiau nei 100 kg – nuo 80 mg iki 60 mg (žr. 4.5 skyrių).

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi kepenų funkcija

- *Lengvas kepenų funkcijos sutrikimas*

Pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (A klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją), nereikia koreguoti vaistinio preparato dozės. Vaistinio preparato saugumas ir veiksmingumas gydant A klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją kepenų cirozę neįrodytas (žr. 5.2 skyrių).

- *Vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas*

Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, buvo resmetiromo ekspozicijos ($C_{\max}$ ir AUC) padidėjimo atvejų. Resmetiromo negalima vartoti pacientams, kuriems diagnozuotas vidutinio sunkumo arba sunkus (B arba C klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją) kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

- *Lengvas inkstų funkcijos sutrikimas (aGFG – nuo 60 iki 89 ml/min), vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (aGFG – nuo 30 iki 59 ml/min) ir sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (aGFG – 15 iki 29 ml/min).*

Pacientams, turintiems lengvų, vidutinio sunkumo ar sunkių inkstų funkcijos sutrikimų, resmetiromo dozės koreguoti nerekomenduojama. Esant vidutinio sunkumo arba sunkiam inkstų funkcijos sutrikimui, ekspozicijos padidėjimas atitinka numatytą ekspozicijos kintamumą (žr. 5.2 skyrių).

Senyvi pacientai

Vyresniems nei 65 metų pacientams koreguoti vaistinio preparato dozės nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Resmetiromo saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų dar neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Resmetiromą galima vartoti valgant arba nevalgius (žr. 5.2 skyrių).

4.3. Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4. Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Su tulžies pūsle susiję reiškiniai

Atliekant klinikinius tyrimus, cholecistitas dažniau buvo diagnozuotas resmetiromu gydytiems pacientams, palyginti su pacientais, kurie vartojo placebą. Įtariant tulžies pūslės akmenligę, reikia atlikti tulžies pūslės diagnostinius tyrimus ir atitinkamą klinikinę priežiūrą.

Vartojimas gydant kitas kepenų ligas

Resmetiromo poveikis pacientams, sergantiems kitomis kepenų ligomis, netirtas. Resmetiromą reikia atsargiai vartoti MASH sergantiems pacientams, kuriems diagnozuotos kitos kepenų ligos, pavyzdžiui, autoimuninės kepenų ligos arba aktyvus virusinis hepatitas. Pacientams, sergantiems alkoholio sukelta kepenų liga, resmetiromą reikia vartoti atsargiai.

Kepenų fermentai

Gydymo laikotarpiu reikia periodiškai tikrinti kepenų fermentų aktyvumą. Įtarus hepatotoksiškumą, nutraukti gydymą resmetiromu ir toliau stebėti kepenų biocheminę būklę.

Natrio kiekis

Kiekvienoje šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5. Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Resmetiromas iš dalies metabolizuojamas CYP2C8.

Kitų vaistinių preparatų poveikis resmetiromui

CYP2C8 inhibitoriai

Vidutinio stiprumo CYP2C8 inhibitorius klopidoogrelis padidino resmetiromo ekspoziciją sveikų suaugusių pacientų organizme (C_{max} 1,3 karto, o AUC – 1,7 karto). Rekomenduojama koreguoti resmetiromo dozę, jei jis vartojamas kartu su vidutinio stiprumo CYP2C8 inhibitoriais. Kadangi vartojant stiprius inhibitorius (pvz., gemfibrozilą) tikėtinas didesnis padidėjimas, jų vartoti kartu nerekomenduojama (žr. 4.2 skyrių).

Resmetiromo poveikis kitiems vaistiniams preparatams

HMG-CoA reduktazės inhibitoriai (statinai)

Resmetiromo poveikis statinų (t. y. simvastatino, rozuvastatino, pravastatino ir atorvastatino) farmakokinetikai buvo įvertintas atliekant sveikų asmenų tyrimus:

- simvastatinas: po vienkartinės 20 mg simvastatino dozės su resmetiromu (100 mg per parą) AUC padidėjo 1,7 karto, o C_{max} – 1,4 karto;
- rozuvastatinas: po vienkartinės 20 mg rozuvastatino dozės su resmetiromu (100 mg per parą) AUC padidėjo 1,4 karto, o C_{max} – 1,8 karto;
- pravastatinas: po vienos 40 mg pravastatino dozės su resmetiromu (100 mg per parą) AUC padidėjo 1,4 karto, o C_{max} – 1,3 karto;
- atorvastatinas: po vienkartinės 20 mg atorvastatino dozės su resmetiromu (100 mg per parą) AUC padidėjo 1,4 karto, o C_{max} nepakito.

Rozuvastatino ir simvastatino paros dozė turi būti apribota iki 20 mg, o pravastatino ir atorvastatino dozė – iki 40 mg per parą.

CYP2C8 substratai

Resmetiromas yra substratas ir silpnas CYP2C8 inhibitorius. Atliekant klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo sveiki asmenys, tiriamiesiems išgėrus vieną pioglitazono dozę (15 mg) ir vidutinio jautrumo CYP2C8 substratą, kartu vartojant resmetiromą (100 mg per parą), pioglitazono AUC padidėjo 1,5 karto, o C_{max} nepakito.

Nors dozės koreguoti nereikia, rekomenduojamas klinikinis stebėjimas, kai resmetiromas vartojamas kartu su tam tikrais CYP2C8 substratais, kurių nedidelis ekspozicijos padidėjimas gali sukelti sunkių arba su doze susijusių nepageidaujamų reakcijų.

OATP1B1, OATP1B3 ir BCRP inhibitoriai

Kliniškai reikšmingų resmetiromo farmakokinetikos skirtumų, kai jis buvo vartojamas kartu su ciklosporinu (OATP1B1/1B3 ir BCRP inhibitoriumi), nepastebėta.

Varfarinas

Sveikiems asmenims, kurių INR stabilus, resmetiromo (100 mg per parą) vartojimas kelias dienas turėjo minimalų poveikį R-varfarino ir S-varfarino AUC ir C_{max} . Dozės koreguoti nereikia.

4.6. Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie resmetiromo vartojimą nėštumo metu nėra. Atliekant tyrimus su gyvūnais, tiesioginio ar netiesioginio žalingo poveikio reprodukcinei sistemai nenustatyta (žr. 5.3 skyrių).

Atsargumo sumetimais nėštumo metu resmetiromo geriau nevartoti.

Žindymas

Nežinoma, ar resmetiromas ir (arba) jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams / kūdikiams negalima atmesti.

Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar susilaikyti nuo gydymo resmetiromu.

Vaisingumas

Duomenų apie poveikį žmonių vaisingumui nėra. Tyrimai su gyvūnais nerodo jokio tiesioginio ar netiesioginio poveikio vaisingumui (žr. 5.3 skyrių).

4.7. Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Resmetiromas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8. Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos yra viduriavimas, pykinimas ir niežėjimas.

Viduriavimas paprastai pasireiškė gydymo pradžioje; jis buvo lengvas arba vidutinio sunkumo ir savaime praeinantis per vidutiniškai 2–3 savaites. Vidutinis laikas, per kurį viduriavimas visiškai išnyko, buvo 3–4 savaitės. Pykinimas pasireiškė gydymo pradžioje ir buvo lengvas arba vidutinio sunkumo; dažniau jis pasireiškė moterims.

Kiti reti reiškiniai buvo cholecistitas ir dilgėlinė.

Dažniausia vartojimo nutraukimo priežastis visose amžiaus grupėse buvo tiriamojo asmens pasitraukimas iš tyrimo.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Jeigu nenurodyta kitaip, 1 lentelėje nurodytas nepageidaujamų reakcijų dažnis pagrįstas visų nepageidaujamų reiškinių dažniu, nustatytu pacientams, kurie atsitiktinės atrankos būdu buvo priskirti prie 3 fazės klinikinių tyrimų dvigubai koduoto gydymo grupių (MAESTRO-NASH ir MAESTRO-NAFLD-1).

Nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal MedDRA sisteminę organų klasę ir dažnį: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$); retos (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$); labai retos ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal sunkumą nuo sunkiausių iki lengviausių.

1 lentelė. MAESTRO-NASH ir MAESTRO-NAFLD-1 nepageidaujamų reakcijų sąrašas

Organų sistemų klasė	Dažnis: nepageidaujamos reakcijos
Nervų sistemos sutrikimai	Nedažnas: svaigulys
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas: viduriavimas, pykinimas Nedažnas: pilvo skausmas, vidurių užkietėjimas, vėmimas Retas: obstrukcinis pankreatitas ²
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Retas: cholecistitas ^{1,2} , tulžies pūslės akmenligė Dažnis nežinomas: hepatotoksiškumas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažnas: niežėjimas Nedažnas: odos išbėrimas Retas: dilgėlinė

¹ Terminas „cholecistitas“ apima pageidaujamus tulžies latakų akmenų, tulžies kolikos, tulžies latakų dilatacijos, cholecistito, ūminio cholecistito, lėtinio cholecistito ir cholangito terminus.

² Cholecistito ir obstrukcinio pankreatito (tulžies pūslės akmenligės) dažnis buvo didesnis gydymo grupėse, palyginti su placebo grupe. Tačiau šių reiškinių pagal ekspoziciją koreguoti dažnio rodikliai (EAIR) visose gydymo grupėse buvo mažesni nei 1 per 100 paciento metų (PY).

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas

Per pirmąsias 4 savaites nuo gydymo resmetiromu pradžios vidutinis alanino aminotransferazės (ALT) ir aspartato aminotransferazės (AST) aktyvumas šiek tiek padidėjo. Šie padidėjimai buvo dažnesni pacientams, kuriems tuo pat metu buvo taikomas gydymas statinu. Abiejose resmetiromo dozių grupėse praėjus 4 savaitėms nuo gydymo pradžios vidutinis ALT ir AST aktyvumų padidėjimas buvo mažiau nei 1,5 karto didesnis nei prieš pradedant gydymą. Praėjus maždaug 8 savaitėms nuo gydymo pradžios, šie rodikliai vėl pasiekė pradinį lygį.

Skydliaukės funkcijos tyrimai

Pacientams, vartojusiems placebo, gydytiems resmetiromu (80 mg vieną kartą per parą) ir resmetiromu (100 mg vieną kartą per parą), laisvojo prohormono T4 (FT4) aktyvumas per 12 mėnesių sumažėjo atitinkamai vidutiniškai 2 %, 13 % ir 17 %, o aktyviojo hormono T3 arba TSH pokyčiai buvo minimalūs. Klinikinių duomenų, susijusių su FT4 sumažėjimu, nenustatyta.

Kitos ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Iš 1 794 klinikiniuose resmetiromo tyrimuose dalyvavusių MASH sergančių pacientų, gavusių rekomenduojamą dozę (80 mg arba 100 mg), 440 (25 %) pacientų buvo 65 metų arba vyresni, o 54 (3 %) pacientai – 75 metų arba vyresni. Vyresnio amžiaus pacientų (65 metų amžiaus arba vyresnių) grupėje MAESTRO-NASH vartojimo nutraukimo dažnis buvo didesnis vartojant 100 mg dozę nei 80 mg dozę.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**.

4.9. Perdozavimas

Atliekant klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo sveiki asmenys, didžiausia ištirta resmetiromo dozė buvo 200 mg vieną kartą per parą iki 14 dienų; apie jokiais papildomais nepageidaujamas reakcijas nepranešta.

Jei perdozuojama, reikia stebėti, ar pacientui nepasireiškia nepageidaujamų reakcijų požymiai ar simptomai (žr. 4.8 skyrių), ir prireikus taikyti palaikomąjį gydymą.

Kadangi daug vaistinio preparato prisijungia prie kraujo plazmos baltymų, mažai tikėtina, kad vaistinis preparatas bus pašalintas hemodializės būdu (žr. 5.2 skyrių).

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1. Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – tulžies ir kepenų gydymas, kepenų gydymas, ATC kodas – A05BA11.

Veikimo mechanizmas

Resmetiromas yra į kepenis nukreiptas dalinis skydliaukės hormonų receptoriaus beta (*angl. thyroid hormone receptor beta, THR-β*) agonistas. Atliekant *in vitro* funkcinį THR-β aktyvinimo tyrimą, resmetiromas sukėlė 83,8 % didžiausio atsako, palyginti su trijodtironinu (T3), o EC₅₀ buvo 0,21 μM. Atlikus tą patį skydliaukės hormonų receptoriaus alfa (*angl. thyroid hormone receptor alpha, THR-α*) agonizmo funkcinį tyrimą nustatyta, kad resmetiromo veiksmingumas buvo 48,6 %, palyginti su T3, o EC₅₀ buvo 3,74 μM. THR-β yra dominuojanti THR forma kepenyse. THR-β stimuliacija kepenyse gerina mitochondrijų funkciją ir lipidų metabolizmą, didina riebalų rūgšties β-oksidaciją, o tai mažina lipotoksiškus kepenų riebalus, uždegimą ir kepenų fibrozę. Resmetiromo į kepenis nukreiptas THR-β agonizmas yra ypač svarbus gydant MASH ir lemia minimalų netikslinį THR-α aktyvumą tokiuose audiniuose kaip širdis ir kaulai.

Farmakodinaminis poveikis

Kepenų riebalų kiekis

Resmetiromas mažina riebalų kiekį kepenyse, kuris nustatomas atliekant magnetinio rezonanso tyrimą taikant protonų tankio riebalų frakcijos (MRI-PDFF) metodą arba naudojant „FibroScan“ aparatu kontroliuojamą silpninimo parametą (*angl. controlled attenuation parameter, CAP*). Riebalų kiekio kepenyse sumažėjimas pagal MRT-PDFF metodą nustatytas po 16 (pirmasis vertinimas) ir 52 gydymo savaičių. Riebalų kiekio kepenyse sumažėjimas pagal CAP nustatytas po 52 gydymo savaičių.

Lipidų kiekio sumažėjimas

Resmetiromas mažina mažo tankio lipoproteinų (MTL) cholesterolio, apolipoproteino B, lipoproteino (a) ir trigliceridų koncentraciją kraujyje. Visų lipidų vertinamųjų baigčių sumažėjimas iš pradžių buvo nustatytas po 4 savaičių (pirmasis vertinimas) ir išliko po 24 ir 52 gydymo savaičių.

Prohormonas FT4

Per pirmąjį vertinimą, atliktą po 4 gydymo savaičių, nustatyta sumažėjusi prohormono FT4 koncentracija. Panašus FT4 sumažėjimas nustatytas ir gydymo metu.

Lytinius hormonus surišantis globulinas (angl. Sex hormone binding globulin, SHBG)

Dėl resmetiromo padidėjusi lytinius hormonus surišančio globulino (SHBG) koncentracija nustatyta atlikus pirmąjį vertinimą po 4 gydymo savaičių ir esant ilgesnei gydymo trukmei; iki 52-os savaitės SHBG nuo gydymo pradžios padidėjo 145 proc. (95 % PI: 128, 160 %) vartojant 80 mg dozę, 205 % (95 % PI: 182, 229 %) vartojant 100 mg dozę ir sumažėjo 0,4 % (95 % PI: -4, 2 %) placebo grupėje. Su SHBG padidėjimu susijusių nepageidaujamų reakcijų nenustatyta.

Širdies elektrofiziologija

Tyrimo, kuriame dalyvavo sveiki asmenys, metu resmetiromas, vartojant 200 mg dozę 7 dienas, nepailgino QT intervalo, PR intervalo, QRS intervalo ir nepakeitė širdies susitraukimų dažnio.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Resmetiromo veiksmingumas buvo tiriamas atliekant vieną daugiacentrį, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotą, placebo kontroliuojamą klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo pacientai, kuriems diagnozuotas MASH su kepenų fibroze (MAESTRO-NASH). MAESTRO-NASH dalis, kurioje stebimi 54 mėnesių trukmės gydymo rezultatai, vis dar tebevykdoma. Atliekant 52 savaitių duomenų analizę, dvejopos pirminės vertinamosios baigtys buvo resmetiromo poveikis (palyginti su placebo): 1) pacientų, kuriems NASH išnyko (ląstelių pabrinkimas – 0, uždegimas – 0,1) ir kurių NAFLD aktyvumo balas (NAS) sumažėjo bent 2 balais, o atlikus kepenų biopsiją nustatyta, kad fibrozė nepablogėjo, procentinei daliai ir 2) atlikus kepenų biopsiją nustatytam histologiniam pagerėjimui, palyginti su pradiniu lygiu, kuris pasireiškia fibrozės pagerėjimu bent 1 balu (pagal NASH klinikinių mokslinių tyrimų tinklo (CRN) sistemą) ir nepablogėjusiu NAS (iš viso trys NAS komponentai: ląstelių pabrinkimas, uždegimas ir steatozė).

Į MAESTRO-NASH buvo įtraukti pacientai, kuriems buvo nustatyta medžiagų apykaitos rizikos veiksnių ir kuriems prieš pradedant gydymą arba neseniai buvo atlikta kepenų biopsija, kurios analizės metu nustatytas NASH su ne žemesniu kaip 4 NAS ir 2 arba 3 fibrozės stadija.

52 savaitių vertinime dalyvavo 917 F2 arba F3 fibroze sergančių pacientų, kuriems vieną kartą per parą buvo skiriama resmetiromo 80 mg dozė (n = 306), resmetiromo 100 mg dozė (n = 308) arba placebo (n = 303), taip pat buvo teikiamos gyvenimo būdo konsultacijos mitybos ir fizinio aktyvumo klausimais. Cukriniu diabetu, dislipidemija ir hipertenzija sergantiems pacientams buvo skiriamos pastovios vaistinių preparatų dozės. Pacientai buvo suskirstyti į grupes pagal prieš pradedant gydymą nustatytą II tipo cukrinio diabeto būklę (yra arba nėra) ir fibrozės stadiją.

Pagal konkrečius demografinius duomenis ir pradines ligos charakteristikas kiekvienai gydymo grupei priskirta po vienodai pacientų. Vidutinis (SN) amžius prieš gydymą buvo 57 (11) metai. 25 % pacientų buvo vyresni nei 65 metų, o 2 % pacientų – 75 metų arba vyresni. Iš viso 56 % pacientų buvo moterys, 21 % pacientų buvo ispanų etninės kilmės, o pagal rasę pacientai pasiskirstė taip: 89 % – baltieji, 3 % – kitos rasės, 3 % – azijiečiai ir 2 % – juodaodžiai. Vidutinis KMI buvo 36 (7), o vidutinis kūno svoris – 101 (23) kg. Ligų ir sergamumo gretutinėmis ligomis charakteristikos prieš pradedant gydymą pateiktos 2 lentelėje.

2 lentelė. MAESTRO-NASH klinikiniuose tyrimuose dalyvavusių F2 ir F3 pacientų ligų ir sergamumo gretutinėmis ligomis charakteristikos prieš pradedant gydymą

	Iš viso (n = 917)
II tipo cukrinis diabetas, n (%)	614 (67)
Hipertenzija, n (%)	715 (78)
Dislipidemija, n (%)	652 (71)
Statino vartojimas, n (%)	441 (48)
Tioksino vartojimas, n (%)	124 (14)
„Fibroscan“ VCTE (kPa), mediana (Q1, Q3)	12 (10, 15)
„Fibroscan“ CAP (dB/m), mediana (Q1, Q3)	350 (321, 378)
MRI-PDFF (%), mediana (Q1, Q3)	17 (13, 22)
Fibrozės stadija	
F2, n (%)	319 (35)
F3, n (%)	583 (64)
NAS atrankinės patikros metu ≥ 5 , n (%)	770 (84)
ELF balas (n = 905), mediana (Q1, Q3)	9.7 (9.2, 10.4)
Fib-4 indeksas (n = 915), mediana (Q1, Q3)	1.3 (1.0, 1.8)

Pastaba. Pacientai, kurie prieš gydymą buvo iš naujo įvertinti kaip F4, stratifikacijos ir analizės tikslais buvo laikomi F3 ir įtraukti į F3 duomenis.

Vartojant 80 ir 100 mg resmetiromo dozes, buvo pasiektos abi pirminės vertinamosios baigtys, t. y. statistiškai reikšmingai pagerėjo NASH išnykimo ir fibrozės pagerėjimo (viena stadija) rodikliai, palyginti su placebo grupe (3 lentelė). Kitų tyrimo vertinamųjų baigčių pasikliautiniai intervalai nebuvo koreguoti dėl daugybinių nustatymų. NASH išnykimas ir fibrozės pagerėjimas buvo nuoseklūs, nepriklausomai nuo amžiaus, lyties, cukrinio diabeto būklės ir pradinės fibrozės stadijos. NASH išnykimas ir fibrozės pagerėjimas (kartu) bei dvejomis stadijomis sumažėjusi fibrozė taip pat pagerėjo vartojant abi resmetiromo dozes, palyginti su placebo (3 lentelė).

3 lentelė. Resmetiromo poveikis F2 / F3 pacientams 52-ą savaitę pagal MAESTRO-NASH pirmines kepenų biopsijos vertinamąsias baigtis

52-os savaitės vertinamoji baigtis	Resmetiromas 80 mg (n = 300)	Resmetiromas 100 mg (n = 306)	Placebas (n = 300)
NASH išnykimas (%)	26	30	10
Skirtumas (%), palyginti su placebo (95 % PI)	16 (11, 22)	21 (15, 26)	
p vertė	< 0,0001	< 0,0001	
Fibrozės pagerėjimas (%)	27	29	17
Skirtumas (%), palyginti su placebo (95 % PI)	9 (4, 15)	12 (6, 18)	
p vertė	0,0017	< 0,0001	

Pastaba. Pacientai, kurių duomenys nebuvo pateikti, buvo prilyginti nereagavusiųjų į gydymą grupei. Be to, nebuvo įtraukti 11 pacientų, kurių biopsijos dėl su COVID susijusių problemų buvo atliktos ne analizės laikotarpiu.

12-ą savaitę buvo nustatyta, kad resmetiromu gydytų ir placebo vartojusių pacientų kepenų fermentų aktyvumas, lyginant su pradiniu aktyvumu, sumažėjo ir toliau mažėjo vienus metus (4 lentelė).

4 lentelė. Vidutinis procentinis kepenų fermentų aktyvumo pokytis nuo pradinio lygio iki 48-os savaitės F2–F3 pacientų grupėje. ANCOVA analizė taikant daugybinį priskyrimą pagal placebo grupę (KN) (52-os savaitės modifikuota numatyta gydyti populiacija – F2 / F3).

Parametras	Resmetiromas 80 mg n = 305	Resmetiromas 100 mg n = 308	Placebas n = 303
ALT (% CFB) Lyginant su placebo	–17,2 –18,2 (–27,0, –9,5)	–22,5 –23,6 (–32,5, –14,7)	1,0
AST (% CFB) Lyginant su placebo	–13,8 –17,4 (–25,7, –9,1)	–18,7 –22,2 (–30,7, –13,8)	3,6
GGT (% CFB) Lyginant su placebo	–21,8 –27,5 (–36,8, –18,1)	–27,4 –32,0 (–42,7, –23,4)	5,7

ANCOVA – kovariacinė analizė; % CFB – procentinis pokytis nuo gydymo pradžios; PI – pasikliautinis intervalas; KN – kopijos nuoroda

Pastaba: n – pacientų, kurie buvo įtraukti į skaičiuojant LSM po priskyrimo, skaičius (pacientams, kurių pradinių duomenų nėra, priskyrimas nebuvo atliktas).

Pastaba: į šią analizę įtraukti pacientai, kuriems atrankos metu buvo nustatyta F3 stadija ir kuriuos bet kuris iš patologų iš naujo įvertino kaip F4 stadija sergančius pacientus.

% CFB – procentinis pokytis nuo gydymo pradžios

Resmetiromu gydytų pacientų, kurių NASH biologinių žymenų rodikliai prieš gydymą buvo padidėję, grupėje nuo gydymo pradžios iki 52-os savaitės nustatytas didesnis pagerėjimas, palyginti su placebo vartojusiais pacientais, įskaitant CK-18, ELF balą, PIIINP, TIMP-1 ir hialurono rūgštį (HA).

Vaizdinimo vertinamųjų baigčių rezultatai iš esmės patvirtino pirminį vertinimą, kaip nurodyta toliau pateiktoje lentelėje (5 lentelė).

5 lentelė. Vidutinis vaizdinimo vertinamųjų baigčių pokytis 52-ą savaitę F2 / F3 pacientų grupėje. ANCOVA analizė taikant daugybinį priskyrimą pagal placebo grupę (KN) (52-os savaitės modifikuota numatyta gydyti populiacija – F2 / F3).

Parametras	Resmetiromas 80 mg	Resmetiromas 100 mg	Placebas
n	294	299	290
„Fibroscan“ VCTE (kPa) (CFB) Lyginant su placebo (95 % PI)	–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) Lyginant su placebo (95 % PI)	–36,0 –21,0 (–30,5, –11,6)	–37,1 –22,2 (–31,4, –12,9)	–15,0

ANCOVA – kovariacinė analizė; CFB – pokytis nuo gydymo pradžios; PI – pasikliautinis intervalas; KN – kopijos nuoroda

Pastaba: n – pacientų, kurie buvo įtraukti į skaičiuojant LSM po priskyrimo, skaičius (pacientams, kurių pradinių duomenų nėra, priskyrimas nebuvo atliktas).

Pastaba: į šią analizę įtraukti pacientai, kuriems atrankos metu buvo nustatyta F3 stadija ir kuriuos bet kuris iš patologų iš naujo įvertino kaip F4 stadija sergančius pacientus.

Resmetiromas labiau nei placebo sumažino lipidų ir lipoproteinų dalelių kiekį (6 lentelė). 24 savaitę resmetiromas reikšmingai sumažino MTL cholesterolio kiekį (pagrindinę antrinę MAESTRO-NASH vertinamąją baigtį) taikant abi tiriamąsias dozes.

6 lentelė. Vidutinis procentinis MTL cholesterolio kiekio pokytis nuo gydymo pradžios iki 52-os savaitės F2 / F3 pacientų grupėje.

Parametras	Resmetiromas 80 mg	Resmetiromas 100 mg	Placebas
n	305	308	303
MTL cholesterolis (% CFB)	-13,3	-17,6	0
Lyginant su placebo	-13,5 (-17,9, -9,5)	-17,9 (-22,0, -13,8)	

Pastaba: n vertė apskaičiuota iš visų 917 pacientų atėmus vieną resmetiromo 80 mg grupės pacientą, kurio pradinė MTL cholesterolio vertė nebuvo nustatyta.

Pastaba: trūkstami duomenys priskirti taikant daugybinį priskyrimą pagal placebo grupę (KN).

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti resmetiromą tyrimų su viena ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių gydant su medžiagų apykaitos sutrikimu susijusį steatohepatitą rezultatus (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Sąlyginė registracija

Šio vaistinio preparato registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistinį preparatą. Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą ir prireikus atnaujins šią PCS.

5.2. Farmakokinetinės savybės

Vartojant vieną kartą per parą, pusiausvyros koncentracija nusistovi per 3–6 vartojimo dienas. Nusistovėjus pusiausvyros koncentracijai, resmetiromo ekspozicija vartojant dozę nuo 40 mg (0,5 mažiausios patvirtintos rekomenduojamos dozės) iki 100 mg didėja proporcingai dozei. Resmetiromo ekspozicija vartojant dozę nuo 100 mg iki 200 mg (2 kartus didesnę už didžiausią patvirtintą rekomenduojamą dozę) didėja daugiau nei proporcingai dozei – maždaug 5,6 karto. Vartojant vieną kartą per parą, resmetiromo ekspozicija padidėjo 1,5–3 kartus, tačiau metabolitas MGL-3623 nesikaupia. Apytikrė resmetiromo sisteminė ekspozicija, nusistovėjus pusiausvyros koncentracijai, MASH sergančių pacientų organizme, apskaičiuota atlikus populiacijos farmakokinetinį (PK) modeliavimą, apibendrinta toliau pateiktoje 7 lentelėje. Resmetiromo ekspozicija MASH sergančių pacientų, kuriems diagnozuota F2 stadijos fibrozė, ir pacientų, kuriems diagnozuota F3 stadijos fibrozė, organizme yra panaši.

7 lentelė. Apytikrė resmetiromo sisteminė ekspozicija, nusistovėjus pusiausvyros koncentracijai, MASH sergančių pacientų, kuriems diagnozuota fibrozė (F2 ir F3), organizme

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

Absorbcija

Laiko, per kurį pasiekama didžiausia resmetiromo koncentracija plazmoje (T_{max}), mediana yra maždaug 4 valandos po kartotinių 80 mg ar 100 mg resmetiromo paros dozių vartojimo.

Maisto poveikis

Vartojimas su riebiu maistu (atitinkamai maždaug 150, 250 ir 500–600 kalorijų iš baltymų, angliavandenių ir riebalų) kliniškai reikšmingo poveikio išgerto resmetiromo biologiniam prieinamumui neturėjo. Vaistinių preparatą vartojant kartu su maistu, $C_{\max}$ sumažėjo 33 %, AUC sumažėjo 11 %, o $T_{\max}$ mediana pailgėjo maždaug 2 valandomis, palyginti su vartojimu nevalgius.

Pasiskirstymas

Tariamasis resmetiromo pasiskirstymo tūris nusistovėjęs pusiausvyros koncentracijai (Vd/F) glaudžiai koreliuoja su kūno svoriu. Remiantis populiacijos PK tyrimu, MASH sergančių pacientų, kuriems diagnozuota F2 / F3 stadijos fibrozė ir kurių kūno svorio mediana buvo 99 kg, Vd/F mediana nusistovėjęs pusiausvyros koncentracijai buvo 62,8 l. Resmetiromo prie kraujo plazmos baltymų jungiasi daugiau kaip 99 %.

Biotransformacija

In vitro tyrimai parodė, kad resmetiromą iš dalies metabolizuoja CYP2C8 ir jis yra nešiklių, įskaitant OATP1B1, OATP1B3 ir BCRP, substratas.

Resmetiromas sudarytas iš dviejų pagrindinių metabolitų: oksalo rūgšties ir MGL-3623. MGL-3623 yra maždaug 30 kartų mažesnio stiprumo aktyvinant THR- β nei resmetiromas. MGL-3623 sudarė apie 16 %, o oksalo rūgštis sudarė apie 15 % viso AUC kiekio plazmoje, atliekant kartotinės geriamosios dozės masės balanso tyrimą, kai buvo vartojama 100 mg resmetiromo tirpalo dozė. MGL-3623 nesikaupia vartojant kartotines resmetiromo dozes.

Eliminacija

Remiantis populiacijos farmakokinetinio tyrimo duomenimis, MASH sergančių pacientų, kuriems diagnozuota F2 / F3 stadijos fibrozė, resmetiromo pusinio galutinės eliminacijos laiko mediana ($t_{1/2}$) yra 4,5 val. Vidutinis numatomas klirensas (CL/F) nusistovėjęs pusiausvyros koncentracijai yra 18,6 (64,4 %) l/h.

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, sergantiems dekompensuota kepenų ciroze, resmetiromo vartojimo reikia vengti. Vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (B arba C klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją) didina resmetiromo $C_{\max}$ ir AUC, todėl gali padidėti nepageidaujamų reakcijų rizika.

Buvo lyginamas MASH nesergančių pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi (lengvas sutrikimas [n = 10], vidutinio sunkumo sutrikimas [n = 10] ir sunkus sutrikimas [n = 3] pagal *Child-Pugh* metodą), ir tiriamųjų asmenų, kurių kepenų funkcija normali (n = 8), resmetiromo ir jo metabolito pasiskirstymas po kartotinės 80 mg resmetiromo dozės vartojimo 6 dienas.

Lyginant su tiriamaisiais asmenimis, kurių kepenų funkcija normali, po pakartotinės 80 mg dozės vartojimo 6 dienas pacientų, kurių kepenų funkcijos sutrikimas yra lengvas, vidutinio sunkumo ir sunkus, resmetiromo AUC geometrinio vidurkio procentinis santykis buvo atitinkamai 115 %, 303 % ir 2 350 %. $C_{\max}$ geometrinio vidurkio procentinis santykis buvo atitinkamai 133 %, 196 % ir 919 % (žr. 4.2 skyrių).

Buvo lyginama MASH sergančių pacientų, kuriems diagnozuota MASH kepenų cirozė, priskiriama lengvam kepenų funkcijos sutrikimui (*Child-Pugh* A klasė), ir necirozinio MASH sergančių pacientų resmetiromo ir jo metabolito pasiskirstymas po kartotinės 100 mg resmetiromo dozės vartojimo 6

dienas. Pacientų, kuriems diagnozuota MASH kepenų cirozė (A klasė pagal *Child-Pugh* klasifikaciją), resmetiromo farmakokinetinės savybės nepakito lyginant su pacientais, sergančiais neciroziniu MASH. Pacientams, kuriems diagnozuotas lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (A klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją kepenų cirozė), dozės koreguoti nerekomenduojama.

Resmetiromo saugumas ir veiksmingumas pacientams, kuriems diagnozuota MASH kepenų cirozė, nenustatytas.

Sutrikusi inkstų funkcija

Resmetiromo ir jo metabolito MGL-3623 farmakokinetika tirta asmenims, kuriems diagnozuotas lengvas, vidutinio sunkumo ir sunkus inkstų funkcijos sutrikimas. Ekskrecija per inkstus – ne pagrindinis šalinimo kelias. Pacientų, turinčių lengvą ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimą, organizme resmetiromo ekspozicija buvo panaši į ekspoziciją pacientų, kurių inkstų funkcija normali, organizme ir nebuvo kliniškai reikšminga. Pacientams, turintiems sunkių inkstų funkcijos sutrikimą ($aGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), pakartotinai vartojant vaistinio preparato, AUC padidėjo maždaug 1,5 karto, o $C_{\max}$ – 1,3 karto, palyginti su atitinkama sveikų asmenų kontroline grupe. Metabolito MGL-3623 ekspozicija organizme šiek tiek padidėjo. Šis padidėjimas neviršijo rekomenduojamos dozės variacijos, stebėtos bendrojoje populiacijoje. Svarbu tai, kad pastebėti ekspozicijos pokyčiai nebuvo susiję su klinikiškai reikšmingais farmakodinaminių žymenų (įskaitant skydliaukės hormonus, lipidus ir SHBG) ar farmakologinio budrumo signalų pakitimais. Todėl manoma, kad pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, dozės koreguoti nereikia (žr. 4.2 skyrių).

Kitos ypatingos populiacijos

Resmetiromo FK amžius (iki 65 metų ir 65 metų ar daugiau), lytis ar rasė įtakos neturėjo. Etninės kilmės poveikis nebuvo įvertintas.

Populiacijos FK modelio rezultatai leidžia manyti, kad resmetiromo klirensas yra greitesnis pacientų, kurių kūno svoris didesnis, organizme (žr. 4.2 skyrių). Resmetiromo ekspozicijos ir atsako modelyje nenustatytas joks kitas parametras, išskyrus kūno svorį, kuris turėtų įtakos veiksmingumo parametrams.

5.3. Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo ir genotoksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Kancerogenezė

Atlikus 2 metus trukusį tyrimą su CD-1 pelėmis, nustatyta, kad resmetiromas, naudojant 100 mg/kg per parą dozę (51 kartą didesnę už didžiausią rekomenduojamą dozę pagal AUC), gimdoje sukėlė lejomiomą arba lejomiosarkomą. Pelių patelių, kurių dozės neviršijo 30 mg/kg per parą (14 kartų didesnė dozė už didžiausią rekomenduojamą dozę pagal AUC), ir pelių patinų, kurių dozės neviršijo 100 mg/kg per parą (35 kartus didesnė dozė už didžiausią rekomenduojamą dozę pagal AUC), organizmuose tumorogeninio poveikio nepastebėta.

Atlikus 2 metus trukusį tyrimą su *Sprague-Dawley* veislės žiurkėmis, nustatyta, kad resmetiromas, naudojant 30 mg/kg per parą dozę (6,5 karto didesnę už didžiausią rekomenduojamą dozę pagal AUC), sukėlė gerybinę fibroadenomą patinų pieno liaukose. Žiurkių patinų, kurių dozės neviršijo 6 mg/kg per parą (3,7 karto didesnė dozė už didžiausią rekomenduojamą dozę pagal AUC), ir žiurkių patelių, kurių dozės neviršijo 30 mg/kg per parą (3,4 karto didesnė dozė už didžiausią rekomenduojamą dozę pagal AUC), organizmuose tumorogeninio poveikio nepastebėta.

Toksinis poveikis vaisingumui, reprodukcijai ir vystymuisi

Atlikus žiurkių patinų ir patelių vaisingumo ir ankstyvojo embriono vystymosi tyrimą, resmetiromo nepageidaujamo poveikio patinų ir patelių vaisingumui, reprodukciniams organams, reprodukinei funkcijai ar ankstyvajam embriono vystymuisi nepastebėta, naudojant geriamąsias dozes iki 30 mg/kg per parą (patinams ir patelėms atitinkamai 6,9 ir 2,6 karto didesnes už didžiausią rekomenduojamą dozę pagal AUC).

Nėščioms žiurkėms, kurioms buvo skiriama geriamoji dozė iki 100 mg/kg per parą (21 kartą didesnė už didžiausią rekomenduojamą dozę pagal AUC), ir nėščioms triušių patelėms, kurioms buvo skiriama geriamoji dozė iki 30 mg/kg per parą (2,8 karto didesnė už didžiausią rekomenduojamą dozę pagal AUC), organogenezės laikotarpiu poveikio embriono ir vaisiaus vystymuisi nepastebėta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1. Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys

Mikrokristalinė celiuliozė
Manitolis
Kroskarmeliozės natrio druska
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas
Magnio stearatas

Tabletės plėvelė

Rezdiffra 60 mg plėvele dengtos tabletės

Polivinilo alkoholis
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis
Talkas

Rezdiffra 80 mg plėvele dengtos tabletės

Polivinilo alkoholis
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis
Talkas
Geltonasis geležies oksidas (E172)

Rezdiffra 100 mg plėvele dengtos tabletės

Polivinilo alkoholis
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis
Talkas
Geltonasis geležies oksidas (E172)
Raudonasis geležies oksidas (E172)

6.2. Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3. Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4. Specialios laikymo sąlygos

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

6.5. Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Rezdiffra plėvele dengtos tabletės tiekiamos PVC/PCTFE lizdinėse plokštelėse su aliuminio folija.

Pakuotės dydis – 28 plėvele dengtos tabletės.

6.6. Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Dublin
D06 H685
Airija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data:

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**
- E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINĖS UŽDUOTIS SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Reglamento (EB) Nr. 507/2006 9 straipsnyje, todėl registruotojas kas 6 mėnesius pateikia periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus (PASP).

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

**E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINIS UŽDUOTIS
SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU**

Sąlyginės registracijos atveju ir remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14a straipsnio 4 dalimi, registruotojas nustatytais terminais turi įvykdyti šias užduotis:

Aprašymas	Terminas
Siekdamas patvirtinti resmetiromo veiksmingumą ir saugumą gydant suaugusius pacientus, kuriems diagnozuotas necirozinis su medžiagų apykaitos sutrikimu susijęs steatohepatitas (MASH) su vidutinio sunkumo arba pažengusia kepenų fibroze (F2–F3 stadijos fibroze), registruotojas pateikia galutinius MGL-3196-11 (MAESTRO-NASH) III etapo, dvigubai koduoto, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamo tyrimo rezultatus.	2029 m. kovo 31 d.
Siekdamas patvirtinti resmetiromo veiksmingumą ir saugumą gydant suaugusius pacientus, kuriems diagnozuotas necirozinis su medžiagų apykaitos sutrikimu susijęs steatohepatitas (MASH) su vidutinio sunkumo arba pažengusia kepenų fibroze (F2–F3 stadijos fibroze), registruotojas pateikia galutinius MGL-3196-11 (MAESTRO-NASH OUTCOMES) III etapo, dvigubai koduoto, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamo tyrimo rezultatus.	2028 m. kovo 31 d.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Rezdiffra 60 mg plėvele dengtos tabletės
resmetiromas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 60 mg resmetiromo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė
28 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Dublin
D06 H685
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/25/1962/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Rezdiffra 60 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rezdiffra 60 mg plėvele dengtos tabletės
resmetiromas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Serijs

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Rezdiffra 80 mg plėvele dengtos tabletės
resmetiromas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 80 mg resmetiromo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė
28 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Dublin
D06 H685
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

EU/1/25/1962/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Rezdiffra 80 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rezdiffra 80 mg plėvele dengtos tabletės
resmetiromas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Serija

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rezdiffra 100 mg plėvele dengtos tabletės
resmetiromas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg resmetiromo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė
28 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Dublin
D06 H685
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

EU/1/25/1962/003

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Rezdiffra 100 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rezdiffra 100 mg plėvele dengtos tabletės
resmetiromas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Serija

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Rezdiffra 60 mg plėvele dengtos tabletės
Rezdiffra 80 mg plėvele dengtos tabletės
Rezdiffra 100 mg plėvele dengtos tabletės
resmetiromas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Rezdiffra ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Rezdiffra
3. Kaip vartoti Rezdiffra
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Rezdiffra
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Rezdiffra ir kam jis vartojamas

Rezdiffra sudėtyje yra veikliosios medžiagos resmetiromo.

Rezdiffra – tai vaistas, skiriamas suaugusiems necirozinio su medžiagų apykaitos sutrikimu susijusiam steatohepatitui (*angl. metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, MASH*) gydyti. MASH yra kepenų liga, kuria sergant kepenyse kaupiasi riebalai, o tai gali sukelti uždegimą ir kepenų ląstelių pažeidimus. Rezdiffra skiriamas suaugusiems, kuriems pasireiškė uždegimas ir ląstelių pažeidimai, dėl kurių atsirado vidutinio sunkumo randėjimas (2 stadijos fibrozė) arba stiprus randėjimas (3 stadijos fibrozė).

Rezdiffra veiklioji medžiaga resmetiromas jungiasi prie kepenų ląstelėse, vadinamose hepatocitais, esančio baltymo, vadinamo skydliaukės hormonų receptorių beta (*angl. thyroid hormone receptor beta, THR-β*), ir jį aktyvina. Pacientų, kuriems diagnozuotas MASH, organizme THR-β veikia silpniau. Aktyvindamas THR-β kepenyse, resmetiromas skatina riebalų irimą. Taip sumažinamas kepenyse kaupiamų riebalų kiekis, o tai gali padėti sumažinti uždegimą, fibrozę ir pagerinti kepenų funkciją.

2. Kas žinotina prieš vartojant Rezdiffra

Rezdiffra vartoti draudžiama:

- jeigu yra alergija resmetiromui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Ispėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Rezdiffra.

Visų pirma pasakykite savo gydytojui, jeigu:

- turite kitų nei MASH kepenų sutrikimų, pvz., kepenų infekciją, įskaitant virusinį hepatitą (virusinės infekcijos sukeltą kepenų uždegimą) arba bet kokią kepenų ligą, susijusią su imunine (organizmo natūralios apsaugos) sistema. Tai – autoimuninis hepatitas (kepenų uždegimas, kurį sukelia imuninė sistema, pažeidžianti paties organizmo ląsteles) ir pirminis tulžies cholangitas (kepenų pažeidimas, kai imuninė sistema pažeidžia tulžies latakus ir takus, kuriais tulžis pernešama iš kepenų);
- geriate alkoholinius gėrimus arba Jums yra pažeistos kepenys dėl alkoholio vartojimo;
- turite tulžies pūslės sutrikimų, pvz., tulžies akmenligę (tulžies pūslėje susidaro maži akmenys, paprastai sudaryti iš cholesterolio).

Vaikams ir paaugliams

Šio vaisto negalima vartoti vaikams ir paaugliams iki 18 metų, Nežinoma, ar Rezdiffra yra saugus ir veiksmingas jiems gydyti.

Kiti vaistai ir Rezdiffra

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Pasakykite savo gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate bent vieną iš toliau nurodytų vaistų, nes šie vaistai gali padidinti Rezdiffra koncentraciją organizme, o tai gali padidinti Rezdiffra šalutinio poveikio riziką:

- *klopidogrelis* (kraujo krešėjimui mažinti);
- *deferaziroksas* (geležies pertekliui iš organizmo pašalinti);
- *gemfibrozilas* (riebalų kiekiui kraujyje sumažinti);
- *teriflunomidas* (išsėtinei sklerozei gydyti).

Pasakykite savo gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate bent vieną iš toliau nurodytų vaistų, nes Rezdiffra gali padidinti šių vaistų koncentraciją organizme, o tai gali padidinti šių vaistų šalutinio poveikio riziką:

- *atorvastatinas, pravastatinas, rozuvastatinas, simvastatinas* (vaistų, vadinamų statiniais, kuriais mažinamas cholesterolio kiekis kraujyje, grupė);
- *pioglitazonas* (arba kiti vadinamieji CYP2C8 substratai, tam tikros klasės vaistai cukriniam diabetui gydyti).

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Rezdiffra tyrimų su nėščiosiomis neatlikta. Rezdiffra nerekomenduojama vartoti nėštumo metu.

Nežinoma, ar Rezdiffra gali patekti į motinos pieną ir paveikti kūdikį. Gydytojas padės Jums nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar vengti gydymo Rezdiffra, atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir Rezdiffra naudą motinai.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Šis vaistas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

Rezdiffra sudėtyje yra natrio

Kiekvienoje šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Rezdiffra

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kiek vartoti

Rezdiffra tiekiamas geriamųjų tablečių, kurias galima vartoti su maistu arba be jo, forma. Rezdiffra dozė nustatoma pagal Jūsų kūno svorį. Pacientams, sveriantiems:

- mažiau nei 100 kg, rekomenduojama dozė yra 80 mg vieną kartą per parą;
- 100 kg ar daugiau, rekomenduojama dozė yra 100 mg vieną kartą per parą.

Jūsų gydytojas gali pakoreguoti Jums paskirtą vaisto dozę, atsižvelgdamas į Jūsų kepenų funkciją ir į tai, ar vartojate tam tikrus vaistus (žr. skyrių „Kiti vaistai ir Rezdiffra“).

Ką daryti pavartojus per didelę Rezdiffra dozę?

Jei manote, kad suvartojote, arba suvartojote per daug Rezdiffra, pasakykite tai gydytojui.

Pamiršus pavartoti Rezdiffra

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Kitą dozę suvartokite kitą dieną įprastu laiku.

Nustojus vartoti Rezdiffra

Nenustokite vartoti Rezdiffra, prieš tai nepasitarę su savo gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Pradėjus vartoti Rezdiffra, gali pasireikšti pykinimas ir viduriavimas. Šie šalutiniai reiškiniai paprastai būna lengvi ir dažnai išnyksta savaime per mažiau nei 3 savaites. Jei šie sutrikimai neišnyksta per 3 savaites arba pasunkėja, kreipkitės į gydytoją.

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- viduriavimas,
- pykinimas.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- niežėjimas.

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- vėmimas,
- pilvo (juosmens srities) skausmas,
- vidurių užkietėjimas,
- odos išbėrimas,
- svaigulys.

Reti šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

- kasos uždegimas dėl užsikimšimo (obstrukcinis pankreatitas),
- tulžies pūslės akmenligė (cholelitiazė),
- tulžies pūslės uždegimas (cholecistitas) arba kasos ar tulžies latakų sutrikimai,
- niežintis išbėrimas (dilgėlinė).

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- kepenų funkcijos tyrimų rezultatų nukrypimas nuo normos (hepatotoksiškumas).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Rezdiffra

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kartoninės dėžutės ir lizdinės plokštelės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Rezdiffra sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra resmetiromas.
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra:
 - Rezdiffra 60 mg: 60 mg resmetiromo;
 - Rezdiffra 80 mg: 80 mg resmetiromo;
 - Rezdiffra 100 mg: 100 mg resmetiromo.

- Pagalbinės medžiagos yra:
 - *tabletės branduolys*: mikrokristalinė celiuliozė, manitolis, kroskarmeliozės natrio druska (žr. 2 skyrių „Rezdiffra sudėtyje yra natrio“), bevandenis koloidinis silicio dioksidas, magnio stearatas;
 - *tablečių plėvelė*: polivinilo alkoholis, titano dioksidas (E171), makrogolis, talkas.
 - Rezdiffra 80 mg plėvele dengtų tablečių sudėtyje taip pat yra geltonojo geležies oksido (E172).
 - Rezdiffra 100 mg plėvele dengtų tablečių sudėtyje taip pat yra geltonojo geležies oksido (E172) ir raudonojo geležies oksido (E172).

Rezdiffra išvaizda ir kiekis pakuotėje

Rezdiffra 60 mg plėvele dengtos tabletės yra baltos, 6,4 mm x 12,2 mm ovalo formos plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspaustas užrašas „P60“, o kita pusė lygi.

Rezdiffra 80 mg plėvele dengtos tabletės yra geltonos, 7,1 mm x 13,5 mm ovalo formos plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspaustas užrašas „P80“, o kita pusė lygi.

Rezdiffra 100 mg plėvele dengtos tabletės yra gelsvai rausvos, 7,6 mm x 14,6 mm ovalo formos plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspaustas užrašas „P100“, o kita pusė lygi.

Rezdiffra plėvele dengtos tabletės pakuojamos į PVC/PCTFE lizdines plokšteles su aliuminio folija.

Pakuotės dydis

28 plėvele dengtos tabletės.

Registruotojas

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Dublin
D06 H685
Airija

Gamintojas

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Šio vaisto registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistą. Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistą ir prireikus atnaujins šį lapelį.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje:

<https://www.ema.europa.eu>.