

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rezdiffra 60 mg apvalkotās tabletes  
Rezdiffra 80 mg apvalkotās tabletes  
Rezdiffra 100 mg apvalkotās tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

### Rezdiffra 60 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 60 mg resmetiroma (resmetirom).

### Rezdiffra 80 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 80 mg resmetiroma (resmetirom).

### Rezdiffra 100 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg resmetiroma (resmetirom).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

### Rezdiffra 60 mg apvalkotās tabletes

Baltas, ovālas apvalkotās tabletes ar iespaidumu “P60” vienā pusē un gludu otru pusi. Aptuvenie tabletes izmēri ir 6,4 mm x 12,2 mm.

### Rezdiffra 80 mg apvalkotās tabletes

Dzeltenas, ovālas apvalkotās tabletes ar iespaidumu “P80” vienā pusē un gludu otru pusi. Aptuvenie tabletes izmēri ir 7,1 mm x 13,5 mm.

### Rezdiffra 100 mg apvalkotās tabletes

Smilškrāsas līdz rozā, ovālas apvalkotās tabletes ar iespaidumu “P100” vienā pusē un gludu otru pusi. Aptuvenie tabletes izmēri ir 7,6 mm x 14,6 mm.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Rezdiffra kopā ar diētu un fiziskām aktivitātēm ir indicētas, lai ārstētu pieaugušos ar necirotsku, ar metabolisko disfunkciju saistītu steatohepatītu (*metabolic dysfunction-associated steatohepatitis - MASH*), ar vidēji smagu vai progresējošu aknu fibrozi (fibrozes F2 līdz F3 stadija).

### 4.2. Devas un lietošanas veids

#### Devas

Devu aprēķina atbilstoši pacienta ķermeņa masai (skatīt 5.2. apakšpunktu).

- Pacientiem, kuru ķermeņa masa ir < 100 kg, ieteicamā deva ir 80 mg iekšķīgi vienu reizi dienā.
- Pacientiem, kuru ķermeņa masa ir ≥ 100 kg, ieteicamā deva ir 100 mg iekšķīgi vienu reizi dienā.

#### *Izlaista vai novēlota deva*

Ja resmetiroma deva ir izlaista, pacientam nākamā deva jālieto paredzētajā laikā. Nedrīkst lietot dubultu devu, lai aizvietotu izlaisto devu.

#### *CYP2C8 inhibitori*

Resmetiroma vienlaicīga lietošana ar spēcīgiem CYP2C8 inhibitoriem (piemēram, gemfibrozilu) nav ieteicama. Ja resmetiromu lieto vienlaicīgi ar vidēji smagu CYP2C8 inhibitoru (piemēram, klopidoģrelu, deferaziroksu, teriflunomīdu), resmetiroma deva jāsamazina no 100 mg līdz 80 mg pacientiem, kuru ķermeņa masa ir ≥ 100 kg, un no 80 mg līdz 60 mg pacientiem, kuru ķermeņa masa ir < 100 kg (skatīt 4.5. apakšpunktu).

#### Īpašas pacientu grupas

##### *Aknu darbības traucējumi*

###### • *Viegli aknu darbības traucējumi*

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (A klase pēc *Child Pugh* klasifikācijas) deva nav jāpielāgo. Drošums un efektivitāte cirozes gadījumā, A klase pēc *Child Pugh* klasifikācijas, nav pierādīta (skatīt 5.2. apakšpunktu).

###### • *Vidēji smagi vai smagi aknu darbības traucējumi*

Pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem tika novērota paaugstināta resmetiroma iedarbība ( $C_{max}$  un AUC). Resmetiromu nedrīkst lietot pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem (B vai C klase pēc *Child Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

##### *Nieru darbības traucējumi*

###### • *Viegli nieru darbības traucējumi (GFĀ 60 līdz 89 ml/min), vidēji smagi nieru darbības traucējumi (GFĀ 30 līdz 59 ml/min) un smagi nieru darbības traucējumi (GFĀ 15 līdz 29 ml/min)*

Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem resmetiroma deva nav jāpielāgo. Vidēju vai smagu nieru darbības traucējumu gadījumā iedarbības palielināšanās nepārsniedz paredzamo iedarbības mainīgumu (skatīt 5.2. apakšpunktu).

#### *Gados vecāki cilvēki*

Pacienti, kuru vecums ir  $\geq 65$  gadi, devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

#### *Pediatriskā populācija*

Resmetiroma drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

#### Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Resmetiromu var lietot kopā ar ēdienu vai bez tā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Žultspūšļa darbības traucējumi

Klīniskajos pētījumos ar resmetiromu ārstētiem pacientiem biežāk novēroja holecistītu, salīdzinot ar placebo ārstētiem pacientiem. Ja ir aizdomas par holeritiāzi, ir indicēti žultspūšļa diagnostikas izmeklējumi un atbilstoša klīniskā novērošana.

#### Lietošana citu aknu slimību ārstēšanai

Resmetiroms nav pētīts pacientiem ar citām aknu pamatslimībām. Resmetiroms piesardzīgi jālieto MASH pacientiem ar citām aknu pamatslimībām, piemēram, autoimūnām aknu slimībām vai aktīvu vīrusu hepatītu. Pacienti ar alkohola izraisītu aknu slimību resmetiroms jālieto piesardzīgi.

#### Aknu enzīmi

Ārstēšanas laikā periodiski jāveic aknu enzīmu kontrole. Ja ir aizdomas par hepatotoksicitāti, jāpārtrauc ārstēšana ar resmetiromu un jāturpina uzraudzīt aknu bioķīmiskie rādītāji.

#### Nātrija saturs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Resmetiromu daļēji metabolizē CYP2C8.

#### Citu zāļu ietekme uz resmetiromu

##### *CYP2C8 inhibitori*

Klopidogrels, kas ir vidēji spēcīgs CYP2C8 inhibitors, palielina resmetiroma iedarbību (1,3 reizes  $C_{max}$  un 1,7 reizes AUC) veseliem pieaugušiem pacientiem. Lietojot vienlaicīgi ar vidēji spēcīgiem CYP2C8 inhibitoriem, ieteicams pielāgot resmetiroma devu. Tā kā ir sagaidāms lielāks pieaugums, lietojot spēcīgus inhibitorus (piemēram, gemfibrozilu), to lietošana nav ieteicama (skatīt 4.2. apakšpunktu).

##### *OATP1B1, OATP1B3 un BCRP inhibitori*

Lietojot vienlaicīgi ar ciklosporīnu (OATP1B1/1B3 un BCRP inhibitoru), netika novērotas klīniski nozīmīgas resmetiroma farmakokinētikas atšķirības.

#### Resmetiroma ietekme uz citām zālēm

##### *HMG-CoA reduktāzes inhibitori (statīni)*

Resmetiroma ietekmi uz statīnu (t. i., simvastatīna, rosuvastatīna, pravastatīna un atorvastatīna) farmakokinētiku novērtēja pētījumos ar veselām pētāmajām personām.

- Simvastatīns: AUC palielinājās 1,7 reizes, bet  $C_{max}$  palielinājās 1,4 reizes pēc vienreizējas simvastatīna 20 mg devas kopā ar resmetiromu (100 mg dienā).
- Rosuvastatīns: AUC palielinājās 1,4 reizes, bet  $C_{max}$  palielinājās 1,8 reizes pēc vienreizējas rosuvastatīna 20 mg devas kopā ar resmetiromu (100 mg dienā).
- Pravastatīns: AUC palielinājās 1,4 reizes, bet  $C_{max}$  palielinājās par 1,3 reizēm pēc vienreizējas pravastatīna 40 mg devas kopā ar resmetiromu (100 mg/dienā).
- Atorvastatīns: AUC palielinājās 1,4 reizes, nemainot  $C_{max}$ , pēc vienreizējas atorvastatīna 20 mg devas kopā ar resmetiromu (100 mg dienā).

Rosuvastatīna un simvastatīna deva jāierobežo līdz 20 mg dienas devai, bet pravastatīna un atorvastatīna deva jāierobežo līdz 40 mg dienas devai.

##### *CYP2C8 substrāti*

Resmetiroms ir substrāts un viegls CYP2C8 inhibitors. Klīniskajā pētījumā veselām pētāmajām personām vienlaicīga vienreizējas perorālas pioglitazona devas (15 mg) lietošana, kas ir mēreni jutīgs CYP2C8 substrāts, un resmetiroma (100 mg dienā) lietošana izraisīja 1,5 reizes lielāku pioglitazona AUC pieaugumu bez  $C_{max}$  izmaiņām.

Lai gan devas pielāgošana nav nepieciešama, klīniskā uzraudzība ir ieteicama, ja resmetiromu lieto ar noteiktiem CYP2C8 substrātiem, kuriem neliels iedarbības pieaugums var izraisīt nopietnas vai ar devu saistītas blakusparādības.

##### *Varfarīns*

Veselām pētāmajām personām ar stabilu INR resmetiroma (100 mg dienā) lietošana vairākas dienas minimāli ietekmēja R-varfarīna un S-varfarīna AUC un  $C_{max}$ . Devas pielāgošana nav nepieciešama.

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Grūtniecība

Nav datu par resmetiroma lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Piesardzības nolūkos ieteicams izvairīties no resmetiroma lietošanas grūtniecības laikā.

##### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai resmetiroms un/vai tā metabolīti izdalās mātes pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem.

Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt terapiju/atturēties no terapijas ar resmetiromu jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

##### Fertilitāte

Dati par ietekmi uz fertilitāti cilvēkiem nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda nekādu tiešu vai netiešu ietekmi uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

#### 4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Resmetiroms neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

#### 4.8. Nevēlamās blakusparādības

##### Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības ir caureja, slikta dūša un nieze.

Ārstēšanas sākumā parasti tika novērota caureja, kas bija viegla līdz vidēji smaga un pašlimitējoša, izzūdot vidēji 2 līdz 3 nedēļu laikā. Laika mediāna līdz caurejas pilnīgai izzušanai bija no 3 līdz 4 nedēļām. Ārstēšanas sākumā radās slikta dūša, kas bija viegla līdz vidēji smaga un biežāk sastopama sievietēm.

Citas retas blakusparādības bija holecistīts un nātrene.

Visbiežāk sastopamais iemesls zāļu lietošanas pārtraukšanai visās vecuma grupās bija pētījuma dalībnieka paša izstāšanās.

##### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Ja vien nav norādīts citādi, nevēlamo blakusparādību biežums 1. tabulā ir balstīts uz jebkura cēloņa nevēlamo blakusparādību biežumu, kas noteikts pacientiem, kuri 3. fāzes klīniskajos pētījumos (MAESTRO-NASH un MAESTRO-NAFLD-1) tika randomizēti dubultmaskētās ārstēšanas grupās.

Nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas saskaņā ar MedDRA orgānu sistēmu klasifikāciju un biežumu: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\,000$  līdz  $< 1/1000$ ), ļoti reti ( $< 1/10\,000$ ), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir norādītas to nopietnības samazinājuma secībā.

##### **1. tabula. MAESTRO-NASH un MAESTRO-NAFLD-1 nevēlamo blakusparādību saraksts**

| Orgānu sistēmu klase                      | Biežums: nevēlamās blakusparādības                                                                                       |
|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nervu sistēmas traucējumi                 | Retāk: reibonis                                                                                                          |
| Kuņģa un zarnu trakta traucējumi          | Ļoti bieži: caureja, vemšana<br>Retāk: sāpes vēderā, aizcietējums, vemšana<br>Reti: obstruktīvs pankreatīts <sup>2</sup> |
| Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi | Reti: holecistīts <sup>1,2</sup> , holelitiāze<br>Nav zināms: hepatotoksicitāte                                          |
| Ādas un zemādas audu bojājumi             | Bieži: nieze<br>Retāk: izsitumi<br>Reti: nātrene                                                                         |

<sup>1</sup> Termins "holecistīts" ietver tādus ieteicamos terminus kā akmeņus žultsvados, žults koliku, biliāru dilatāciju, holecistītu, akūtu holecistītu, hronisku holecistītu un holangītu.

<sup>2</sup> Ārstēšanas grupās biežāk novēroja holecistītu un obstruktīvu pankreatītu (žultsakmeņus), salīdzinot ar placebo. Tomēr pielāgotas iedarbības sastopamības rādītāji (*Exposure Adjusted Incidence Rates -EAIR*) šajos gadījumos bija mazāki par 1 uz 100 pacientgadiem visās ārstēšanas grupās.

##### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

##### *Paaugstināts aknu enzīmu līmenis*

Pirmajās 4 nedēļās pēc resmetiroma terapijas uzsākšanas tika novērots neliels vidējā alanīna aminotransferāzes (ALAT) un aspartāta aminotransferāzes (ASAT) līmeņa pieaugums. Šo rādītāju paaugstināšanās bija biežāk sastopama pacientiem, kuri vienlaicīgi saņēma statīnu terapiju. Abās resmetiroma devas grupās vidējais ALAT un ASAT vērtību pieaugums 4 nedēļas pēc ārstēšanas uzsākšanas bija mazāks par 1,5 reizēm no sākotnējā līmeņa. Šīs vērtības atgriezās sākotnējā līmenī aptuveni astoņas nedēļas pēc ārstēšanas uzsākšanas.

#### *Vairogdziedzera darbības testi*

Prohormona brīvā T4 (FT4) līmeņa pazemināšanās vidēji par 2 %, 13 % un 17 % tika novērota pēc 12 mēnešiem pacientiem, kuri tika attiecīgi ārstēti ar placebo, resmetiromu 80 mg vienu reizi dienā un resmetiromu 100 mg vienu reizi dienā ar minimālām aktīvā hormona T3 vai TSH izmaiņām. Netika konstatētas klīniskas atrades, kas būtu saistītas ar FT4 līmeņa pazemināšanos.

#### Citas īpašas populācijas

##### *Gados vecāki cilvēki*

No 1794 pacientiem ar MASH resmetiroma klīniskajos pētījumos, kuri saņēma ieteicamo devu (80 mg vai 100 mg), 440 (25 %) bija 65 gadus veci vai vecāki un 54 (3 %) bija 75 gadus veci vai vecāki. MAESTRO-NASH terapijas pārtraukšanas biežums gados vecākiem pacientiem ( $\geq 65$  gadus veciem) bija lielāks, lietojot 100 mg devu, nekā 80 mg.

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti novērota. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontakthinformāciju.

## **4.9. Pārdozēšana**

Klīniskajos pētījumos veselām pētāmajām personām lielākā pārbaudītā resmetiroma deva bija 200 mg vienu reizi dienā līdz 14 dienām bez ziņojumiem par jebkādam papildu blakusparādībām.

Pārdozēšanas gadījumā pacients jānovēro, lai konstatētu, vai nerodas nevēlamo blakusparādību pazīmes vai simptomi (skatīt 4.8. apakšpunktu), un nepieciešamības gadījumā jānodrošina atbalstoša terapija.

Maz ticams, ka zāles var izvadīt ar hemodialīzi, jo tām ir augsta proteīnu saistīšanās spēja (skatīt 5.2. apakšpunktu).

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: līdzekļi žults sistēmas un aknu slimību ārstēšanai, zāles aknu slimību ārstēšanai, ATKĶ kods: A05BA11.

#### Darbības mehānisms

Resmetiroms ir uz aknām vērsts vairogdziedzeri stimulējošā hormona bēta receptora (TSH- $\beta$ ) daļējs antagonists. Resmetiroms veidoja 83,8 % no maksimālās atbildreakcijas salīdzinājumā ar trijodotironīnu (T3) ar EC<sub>50</sub> 0,21  $\mu$ M *in vitro* funkcionālajā TSH- $\beta$  receptora aktivācijas testā. Tas pats funkcionālais tests vairogdziedzera hormonu alfa receptora (TSH- $\alpha$ ) agonisma noteikšanai uzrādīja 48,6 % resmetiroma efektivitāti attiecībā pret T3 ar EC<sub>50</sub> 3,74  $\mu$ M. TSH- $\beta$  receptors ir galvenā

vairogdziedzeri stimulējošā receptora forma aknās. TSH-β receptora stimulēšana aknās uzlabo mitohondriju darbību un lipīdu metabolismu un palielina taukskābju β-oksidāciju, tādējādi samazinot lipotoksiskos aknu taukus, iekaisumu un aknu fibrozi. Resmetiroma uz aknām vērsta TSH-β receptora agonisms ir īpaši nozīmīgs MASH ārstēšanā un izraisa minimālu nemērķa aktivitāti uz TSH-α receptoru audos, piemēram, sirdī un kaulos.

### Farmakodinamiskā iedarbība

#### *Tauku saturs aknās*

Resmetiroms samazina tauku saturu aknās, ko nosaka magnētiskās rezonanses izmeklējumā kā protonu blīvuma tauku frakciju (*magnetic resonance imaging-proton density fat fraction* - MRI-PDFF) vai FibroScan kontrolētu vājināšanas parametru (*controlled attenuation parameter* - CAP). MRI-PDFF aknu tauku satura samazināšanās tika novērota pēc 16 (pirmais novērtējums) un 52 ārstēšanas nedēļām. Pēc 52 nedēļu ilgas ārstēšanas tika novērota aknu tauku satura samazināšanās pēc CAP.

#### *Lipīdu līmeņa samazināšanās*

Resmetiroms samazina asinīs zema blīvuma lipoproteīnu (ZBL) holesterīnu, apolipoproteīnu B, lipoproteīnu (a) un triglicerīdu līmeni. Sākotnēji pēc 4 nedēļām (pirmais novērtējums) tika novērota visu lipīdu mērķa kritēriju samazināšanās, kas saglabājās pēc 24 un 52 ārstēšanas nedēļām.

#### *Prohormons FT4*

Samazināta prohormona FT4 koncentrācija tika novērota pirmajā novērtējumā pēc 4 ārstēšanas nedēļām. Ārstēšanas laikā tika novērota līdzīga FT4 samazināšanās.

#### *Dzimumhormonu saistošais globulīns (sex hormone binding globulin - SHBG)*

Resmetiroms paaugstināja dzimumhormonu saistošā globulīna (SHBG) koncentrāciju pirmajā novērtējumā pēc 4 ārstēšanas nedēļām un ilgākā ārstēšanas periodā; līdz 52. nedēļai SHBG palielinājās no sākotnējā līmeņa 145 % (95 % TI: 128, 160 %) 80 mg, 205 % (95 % TI: 182, 229 %) 100 mg un -0,4 % (95 % TI: -4,2 %) placebo grupā. Nekādas zināmas nevēlamās blakusparādības netika saistītas ar SHBG līmeņa paaugstināšanos.

#### *Sirds elektrofizioloģija*

Lietojot 200 mg devu 7 dienas, resmetiroms nepagarināja QT intervālu, PR intervālu, QRS intervālu un neietekmēja sirds darbības ātrumu pētījumā veselām pētāmajām personām.

### Klīniskā efektivitāte un drošums

Resmetiroma efektivitāti pētīja vienā daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā pacientiem ar MASH, kuriem ir aknu fibroze (MAESTRO-NASH). MAESTRO-NASH 54 mēnešu rezultātu daļa joprojām turpinās. 52 nedēļu analīzes divi primārie mērķa kritēriji bija resmetiroma ietekme salīdzinājumā ar placebo: 1) to pacientu procentuālā daļa, kuriem izzuda nealkoholiskais steatohepatīts (*nonalcoholic steatohepatitis* – NASH) (balonēšana 0, iekaisums 0,1), kas saistīts ar vismaz 2 punktu nealkoholiskās taukainās aknu slimības (*nonalcoholic fatty liver disease* – NAFLD) aktivitātes rādītāja (*NAFLD Activity Score* - NAS) samazināšanos un bez fibrozes pasliktināšanās, veicot aknu biopsiju, un 2) histoloģiskā uzlabošanās no sākotnējā stāvokļa, ko pierāda vismaz 1 punkta fibrozes uzlabošanās (NASH klīnisko pētījumu tīkla [*Clinical Research Network* - CRN] sistēma), veicot aknu biopsiju bez NAS pasliktināšanās (kopā trīs NAS komponenti: balonēšana, iekaisums un steatoze).

MAESTRO-NASH pētījumā tika iekļauti pacienti ar metabolisma riska faktoriem, kuriem anamnēzē bija sākotnēja vai nesena aknu biopsija, kas uzrādīja NASH ar vismaz 4 NAS un fibrozes 2. vai 3. stadiju.

52 nedēļu novērtējumā piedalījās 917 pacienti ar F2 vai F3 fibrozi, kuri saņēma resmetiromu 80 mg (n=306), resmetiromu 100 mg (n=308) vai placebo (n=303) vienu reizi dienā papildus dzīvesveida

konsultācijām par uzturu un fiziskām aktivitātēm. Pacienti lietoja stabilas zāļu devas cukura diabēta, dislipidēmijas un hipertensijas ārstēšanai. Pacienti tika stratificēti pēc sākotnējā 2. tipa cukura diabēta statusa (pašreizēja/neesoša) un fibrozes stadijas.

Demogrāfiskie dati un sākotnējie slimības raksturlielumi starp ārstēšanas grupām bija līdzsvaroti. Vidējais (SD) vecums pētījuma sākumā bija 57 (11) gadi. 25 % pacientu bija vecāki par 65 gadiem, un 2 % pacientu bija 75 gadus veci vai vecāki. Kopumā 56 % bija sievietes, etniskā piederība bija 21 % latīņamerikāņu, un rases ietvēra 89 % baltās rases pārstāvjus, 3 % pārejos, 3 % aziātus un 2 % melnās rases pārstāvjus. Vidējais KMI bija 36 (7), un vidējā ķermeņa masa bija 101 (23) kg. Sākotnējie slimības un blakusslimību raksturlielumi ir parādīti 2. tabulā.

**2. tabula. Slimības un blakusslimības pamatparametri F2 un F3 pacientiem, kuri iekļauti MAESTRO-NASH pētījumā**

|                                         | Kopumā (N=917)  |
|-----------------------------------------|-----------------|
| 2. tipa cukura diabēts, n (%)           | 614 (67)        |
| Hipertensija, n (%)                     | 715 (78)        |
| Dislipidēmija, n (%)                    | 652 (71)        |
| Statīnu lietošana, n (%)                | 441 (48)        |
| Tiroksīna lietošana, n (%)              | 124 (14)        |
| FibroScan VCTE (kPa), mediāna (Q1, Q3)  | 12 (10, 15)     |
| FibroScan CAP (dB/m), mediāna (Q1, Q3)  | 350 (321, 378)  |
| MRI-PDFF (%), mediāna (Q1, Q3)          | 17 (13, 22)     |
| Fibrozes stadija                        |                 |
| F2, n (%)                               | 319 (35)        |
| F3, n (%)                               | 583 (64)        |
| NAS, ja skrīnings ir $\geq 5$ , n (%)   | 770 (84)        |
| ELF vērtējums (n=905), mediāna (Q1, Q3) | 9,7 (9,2, 10,4) |
| Fib-4 indekss (n=915), mediāna (Q1, Q3) | 1,3 (1,0, 1,8)  |

Piezīme. Stratifikācijas un analīzes vajadzībām pacientus, kuriem pētījuma sākumā bija izmainīts F4, uzskatīja par F3, un tie ir iekļauti F3 skaitļos.

Resmetiroma devā 80 un 100 mg tika sasniegti abi primārie mērķa kritēriji – statistiski nozīmīga uzlabošanās salīdzinājumā ar placebo NASH izžušanā un fibrozes uzlabošanās (līdz 1 stadijai) (3. tabula). Ticamības intervāli citiem pētījuma mērķa kritērijiem netika kontrolēti vairākos noteikšanas gadījumos. NASH izžušana un fibrozes uzlabošanās bija konsekventa neatkarīgi no vecuma, dzimuma, cukura diabēta statusa un sākotnējās fibrozes stadijas. NASH izžušana un fibrozes uzlabošanās (kombinēta) un 2 fibrozes stadiju samazināšanās arī uzlabojās, lietojot abas resmetiroma devas, salīdzinot ar placebo.

**3. tabula. Resmetiroma ietekme F2/F3 pacientiem 52. nedēļā uz primārajiem aknu biopsijas mērķa kritērijiem MAESTRO-NASH pētījumā**

| 52. nedēļa, mērķa kritērijs                    | Resmetiroms<br>80 mg<br>(N=300) | Resmetiroms<br>100 mg<br>(N=306) | Placebo<br>(N=300) |
|------------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|--------------------|
| <b>NASH izžušana (%)</b>                       | 26                              | 30                               | 10                 |
| % atšķirība salīdzinājumā ar placebo (95 % TI) | 16 (11, 22)                     | 21 (15, 26)                      |                    |
| p vērtība                                      | < 0,0001                        | < 0,0001                         |                    |
| <b>Fibrozes uzlabošanās (%)</b>                | 27                              | 29                               | 17                 |
| % atšķirība salīdzinājumā ar placebo (95 % TI) | 9 (4, 15)                       | 12 (6, 18)                       |                    |

|           |        |          |  |
|-----------|--------|----------|--|
| p vērtība | 0,0017 | < 0,0001 |  |
|-----------|--------|----------|--|

Piezīme. Trūkstotie dati tika uzskatīti par neatbildētiem. Turklāt tika izslēgti 11 pacienti, kuru biopsijas ar Covid saistītu problēmu dēļ tika aizkavētas ārpus analīzes loga.

Resmetiromu saņēmēšajiem pacientiem aknu enzīmu samazinājums salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma placebo, tika novērots 12. nedēļā un turpināja samazināties gada laikā (4. tabula).

**4. tabula. Aknu enzīmu vidējās procentuālās izmaiņas no pētījuma sākuma līdz 48. nedēļai F2-F3 pacientiem – ANCOVA ar placebo balstītu (-CR) vairākkārtēju imputāciju (52. nedēļas modificētā terapijai paredzēto pacientu populācija – F2/F3)**

| Parametrs                                       | Resmetiroms<br>80 mg<br>N=305 | Resmetiroms<br>100 mg<br>N=308 | Placebo<br>N=303 |
|-------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|------------------|
| ALAT (% CFB)<br>Salīdzinot ar placebo (95 % TI) | -17,2<br>-18,2 (-27,0, -9,5)  | -22,5<br>-23,6 (-32,5, -14,7)  | 1,0              |
| ASAT (% CFB)<br>Salīdzinot ar placebo (95 % TI) | -13,8<br>-17,4 (-25,7, -9,1)  | -18,7<br>-22,2 (-30,7, -13,8)  | 3,6              |
| GGT (% CFB)<br>Salīdzinot ar placebo (95 % TI)  | -21,8<br>-27,5 (-36,8, -18,1) | -27,4<br>-32,0 (-42,7, -23,4)  | 5,7              |

ANCOVA = kovariācijas analīze; %CFB (*percent change from baseline*) = procentuālās izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli; TI = ticamības intervāls; CR = atsaucē kopija.

Piezīme. n = to pacientu skaits, kas izmantoti, lai aprēķinātu LSM pēc imputācijas (uzskaitīšana netika veikta pacientiem, kuriem nebija sākotnējā stāvokļa datu).

Piezīme. Šajā analīzē ir iekļauti pacienti, kuri atbilstības noteikšanas brīdī bija F3 un kurus viens no patoloģiem bija atkārtoti novērtējis kā F4 pētījuma sākumā.

% CFB = (*percent change from baseline*) procentuālās izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli.

Lietojot resmetiromu, tika novēroti vairāku NASH biomarkieru uzlabojumi no sākotnējā stāvokļa pacientiem ar paaugstinātu sākotnējo līmeni līdz 52. nedēļai salīdzinājumā ar pacientiem, kuri ārstēti ar placebo, tajā skaitā CK-18, ELF rādītājs, PIIINP, TIMP-1 un hialuronskābe (HA).

Attēlveidošanas mērķa kritēriju rezultāti kopumā liecināja par atbalstu primārajam novērtējumam, kā parādīts nākamajā tabulā (5. tabula).

**5. tabula. Vidējās izmaiņas no sākotnējā stāvokļa attēlveidošanas mērķa kritērijiem 52. nedēļā F2/F3 pacientiem – ANCOVA ar placebo pamatotu (CR) vairākkārtēju imputāciju (52. nedēļas modificētā terapijai paredzēto pacientu populācija – F2/F3)**

| Parametrs                                                     | Resmetiroms<br>80 mg          | Resmetiroms<br>100 mg         | Placebo |
|---------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------|
| N                                                             | 294                           | 299                           | 290     |
| Fibroscan VCTE (kPa) (CFB)<br>Salīdzinot ar placebo (95 % TI) | -2,3<br>-0,82 (-1,7, 0,01)    | -3,0<br>-1,5 (-2,4, -0,7)     | -1,5    |
| N                                                             | 291                           | 298                           | 289     |
| Fibroscan CAP (dB/m) (CFB)<br>Salīdzinot ar placebo (95 % TI) | -36,0<br>-21,0 (-30,5, -11,6) | -37,1<br>-22,2 (-31,4, -12,9) | -15,0   |

ANCOVA = kovariācijas analīze; CFB = izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli; TI = ticamības intervāls; CR = atsaucē kopija.

Piezīme. n = to pacientu skaits, kas izmantoti, lai aprēķinātu LSM pēc imputācijas (uzskaitīšana netika veikta pacientiem, kuriem nebija sākotnējā stāvokļa datu).

Piezīme. Šajā analīzē ir iekļauti pacienti, kuri atbilstības noteikšanas brīdī bija F3 un kurus viens no patoloģiem bija atkārtoti novērtējis kā F4 pētījuma sākumā.

Resmetiroms samazināja lipīdu un lipoproteīnu daļiņas lielākā mērā nekā placebo (6. tabula).

24. nedēļā resmetiroms abās pētītajās devās būtiski pazemināja ZBL holesterīna līmeni, kas ir galvenais sekundārais MAESTRO-NASH mērķa kritērijs.

**6. tabula. ZBL holesterīna vidējās procentuālās izmaiņas no pētījuma sākuma līdz 52. nedēļai F2/F3 pacientiem**

| Parametrs             | Resmetiroms<br>80 mg | Resmetiroms<br>100 mg | Placebo |
|-----------------------|----------------------|-----------------------|---------|
| N                     | 305                  | 308                   | 303     |
| ZBL (% CFB)           | -13,3                | -17,6                 | 0       |
| Salīdzinot ar placebo | -13,5 (-17,9, -9,5)  | -17,9 (-22,0, -13,8)  |         |

Piezīme. N pamatā ir 917 pacientu skaits mīnus viens pacients resmetiroma 80 mg grupā, kuram nebija ZBL holesterīna atsaucē vērtības.

Piezīme. Trūkstošie dati, kas aprēķināti, pamatojoties uz placebo (CR) vairākkārtējām imputācijām.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra ir atlikusi pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus par resmetiromu vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās ar vielmaiņas disfunkciju saistīta steatohepatīta ārstēšanu (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Reģistrācija ar nosacījumiem

Šīs zāles ir reģistrētas “ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra vismaz ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

**5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Pēc vienu reizi dienā lietotām devām līdzsvara koncentrācija parasti tiek sasniegta 3 līdz 6 dienu laikā. Resmetiroma līdzsvara koncentrācijas iedarbība palielinās proporcionāli starp 40 mg devu (0,5 reizes lielāka par zemāko apstiprināto ieteikto devu) un 100 mg devu. Resmetiroma iedarbība palielinās vairāk nekā proporcionāli devai starp 100 mg un 200 mg (2 reizes lielāka par lielāko apstiprināto ieteikto devu) aptuveni 5,6 reizes. Pēc lietošanas vienu reizi dienā resmetiroma iedarbība palielinās 1,5 līdz 3 reizes, tomēr MGL-3623 metabolīts neuzkrājas. Paredzamā resmetiroma sistēmiskā iedarbība līdzsvara koncentrācijā MASH pacientiem, kas izriet no populācijas farmakokinētikas (FK) modelēšanas, ir apkopota 7. tabulā tālāk. Resmetiroma iedarbība ir līdzīga MASH pacientiem ar F2 pakāpes fibrozi un F3 pakāpes fibrozi.

**7. tabula. Resmetiroma paredzamā sistēmiskā iedarbība līdzsvara koncentrācijā pacientiem ar MASH, kuriem ir fibroze (F2 un F3).**

|                                 | Resmetiroms<br>80 mg<br>Vidējā vērtība (CV %) | Resmetiroms<br>100 mg<br>Vidējā vērtība (CV %) |
|---------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------|
| C <sub>max,ss</sub> (ng/ml)     | 773 (45,4)                                    | 953 (46,1)                                     |
| AUC <sub>tau,ss</sub> (ng*h/ml) | 5780 (66,1)                                   | 7740 (71,8)                                    |

Uzsūkšanās

Resmetiroma laika mediāna līdz maksimālajai koncentrācijai plazmā (T<sub>max</sub>) ir aptuveni 4 stundas pēc vairākām resmetiroma 80 mg vai 100 mg dienas devām.

*Pārtikas ietekme*

Vienlaicīga lietošana kopā ar augstu tauku satura maltīti (aptuveni 150, 250 un 500–600 kalorijas no attiecīgi olbaltumvielām, ogļhidrātiem un taukiem) klīniski nozīmīgi neietekmēja resmetiroma perorālo biopieejamību. Vienlaicīga lietošana kopā ar pārtiku izraisīja C<sub>max</sub> samazināšanos par 33 %, kas ir saskaņā ar gaidāmo ietekmi, pamatojoties uz farmakokinētiskajiem datiem.

AUC samazināšanos par 11 % un  $T_{max}$  mediānas aizkavēšanos par aptuveni 2 stundām, salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā.

### Izkliede

Resmetiroma šķietamais izklijes tilpums līdzsvara koncentrācijā ( $V_d/F$ ) ir cieši saistīts ar ķermeņa masu. Pamatojoties uz populācijas FK analīzi, MASH pacientiem ar fibrozes F2/F3 stadiju un ķermeņa masas mediānu 99 kg,  $V_d/F$  mediāna līdzsvara koncentrācijā bija 62,8 l. Resmetiroma saistība ar olbaltumvielām plazmā pārsniedz 99 %.

### Biotransformācija

*In vitro* pētījumos tika pierādīts, ka resmetiroms daļēji metabolizē CYP2C8 un ir transportvielu, tajā skaitā OATP1B1, OATP1B3 un BCRP, substrāts.

Resmetiromam ir divi galvenie metabolīti: skābeņskābe un MGL-3623. MGL-3623 pie TSH- $\beta$  receptora ir aptuveni 30 reizes mazāk spēcīgs nekā resmetiroms. MGL-3623 veidoja aptuveni 16 %, un skābeņskābe veidoja aptuveni 15 % no kopējās plazmas AUC atkārtotas devas orālās masas līdzsvara pētījumā, izmantojot resmetiroma 100 mg šķīduma devu. MGL-3623 neuzkrājas, atkārtoti lietojot resmetiromu.

### Eliminācija

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, pacientiem ar MASH, kuriem ir F2/F3 stadijas fibroze, terminālā plazmas eliminācijas pusperioda ( $t_{1/2}$ ) mediāna resmetiromam ir 4,5 stundas. Vidējais šķietamais klīrenss ( $CL/F$ ) līdzsvara koncentrācijā ir 18,6 l/h (CV%: 64,4).

### Īpašas pacientu grupas

#### *Aknu darbības traucējumi*

Pacientiem ar dekompensētu cirozi jāizvairās no resmetiroma lietošanas. Vidēji smagi vai smagi aknu darbības traucējumi (B vai C klase pēc *Child Pugh* klasifikācijas) palielina resmetiroma  $C_{max}$  un AUC, kas var palielināt blakusparādību risku.

Resmetiroma un tā metabolīta izplatība tika salīdzināta pacientiem, kuri nav MASH pacienti, ar aknu darbības traucējumiem (viegliem ( $N = 10$ ), vidēji smagiem ( $N = 10$ ) un smagiem ( $N = 3$ ), kā norādīts *Child Pugh* metodē) un pacientiem ar normālu aknu darbību ( $n = 8$ ) pēc atkārtotas 80 mg resmetiroma devas lietošanas 6 dienas.

Salīdzinot ar pacientiem ar normālu aknu darbību, pēc atkārtotas 80 mg devas lietošanas 6 dienas resmetiroma AUC ģeometriskās vidējās vērtības procentuālā attiecība pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem bija attiecīgi 115 %, 303 % un 2350 %. Ģeometrisko vidējo  $C_{max}$  vērtību procentuālā attiecība bija attiecīgi 133 %, 196 % un 919 % (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Resmetiroma un tā metabolīta izplatība tika salīdzināta MASH pacientiem, ar MASH cirozi, kas klasificēta ar viegliem aknu darbības traucējumiem (A klase pēc *Child Pugh* klasifikācijas) un necirotsku MASH, pēc atkārtotas 100 mg resmetiroma devas lietošanas 6 dienu laikā. Resmetiroma FK izplatība netika izmainīta pacientiem ar MASH cirozi ar viegliem aknu darbības traucējumiem (A klase pēc *Child Pugh* klasifikācijas), salīdzinot ar pacientiem, kuriem ir MASH bez aknu cirozes. Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (A klases ciroze pēc *Child Pugh* klasifikācijas) devas pielāgošana nav ieteicama.

Resmetiroma drošums un efektivitāte, lietojot pacientiem ar MASH cirozi nav pierādīta.

#### *Nieru darbības traucējumi*

Resmetiroma un tā metabolīta MGL-3623 farmakokinētika tika novērtēta pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem. Izdalīšanās caur nierēm ir neliels eliminācijas ceļš. Pētāmajām personām ar viegliem un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem resmetiroma iedarbība bija līdzīga kā cilvēkiem ar normālu nieru darbību un nebija klīniski nozīmīga. Pētāmajām personām ar smagiem nieru darbības traucējumiem ( $GF\bar{A} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) atkārtotas devas izraisīja aptuveni 1,5 reizes lielāku AUC pieaugumu un 1,3 reizes lielāku  $C_{\max}$  resmetiroma gadījumā, salīdzinot ar atbilstošiem veselīgiem kontroles dalībniekiem. Metabolīta MGL-3623 iedarbība tika palielināta mazākā mērā. Šis pieaugums saglabājās mainīguma robežās, kas novērota vispārējā populācijā, lietojot ieteikto devu. Svarīgi ir tas, ka novērotās iedarbības izmaiņas nebija saistītas ar klīniski nozīmīgām farmakodinamisko marķieru (tajā skaitā vairogdziedzera hormonu, lipīdu un SHBG) vai drošuma signālu izmaiņām. Tādēļ pacientiem ar nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana netiek uzskatīta par nepieciešamu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### *Citas īpašas populācijas*

Resmetiroma farmakokinētiku neietekmēja vecums ( $< 65$  gadi un  $\geq 65$  gadi), dzimums vai rase. Etniskās piederības ietekme netika novērtēta.

Populācijas FK modeļa rezultāti liecina par ātrāku resmetiroma klīrensu pacientiem ar lielāku ķermeņa masu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Resmetiroma iedarbības un atbildes reakcijas modelī netika konstatēts neviens cits parametrs, izņemot ķermeņa masu, kas ietekmēja efektivitātes parametrus.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par drošuma farmakoloģiju, atkārtotu devu toksicitāti un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

#### Kanceroģenēze

Divus gadus ilgā pētījumā ar CD-1 pelēm resmetiroms izraisīja leiomiomu vai leiomiosarkomu dzemdē ar devu 100 mg/kg dienā (51 reizi lielāka par maksimālo ieteicamo devu, pamatojoties uz AUC). Tumoroģēnu iedarbību nenovēroja peļu mātītēm, lietojot devas līdz 30 mg/kg/dienā (14 reizes lielāka par maksimālo ieteicamo devu, pamatojoties uz AUC), un peļu tēviņiem, lietojot devas līdz 100 mg/kg/dienā (35 reizes lielāka par maksimālo ieteicamo devu, pamatojoties uz AUC).

Divu gadu pētījumā ar *Sprague-Dawley* žurkām resmetiroms tēviņu krūšu dziedzeros izraisīja labdabīgu fibroadenomu, lietojot 30 mg/kg dienā (6,5 reizes lielāka par maksimālo ieteicamo devu, pamatojoties uz AUC). Tumoroģēnu iedarbību nenovēroja žurku tēviņiem devās līdz 6 mg/kg/dienā (3,7 reizes lielāka par maksimālo ieteicamo devu, pamatojoties uz AUC), vai žurku mātītēm devās līdz 30 mg/kg/dienā (3,4 reizes lielāka par maksimālo ieteicamo devu, pamatojoties uz AUC).

#### Fertilitāte, reproduktīvā un attīstības toksicitāte

Fertilitātes un agrīnas embrionālās attīstības pētījumā žurku tēviņiem un mātītēm nekonstatēja resmetiroma nevēlamu ietekmi uz tēviņu vai mātīšu fertilitāti, reproduktīvajiem orgāniem, reproduktīvo funkciju vai agrīnu embrionālo attīstību, lietojot perorālas devas līdz 30 mg/kg dienā (6,9 un 2,6 reizes lielāka par maksimālo ieteicamo devu, pamatojoties uz AUC, attiecīgi tēviņiem un mātītēm).

Organoģenēzes periodā netika novērota ietekme uz embrija un augļa attīstību grūsnām žurkām, kurām iekšķīgi tika ievadīta deva, kas nepārsniedz 100 mg/kg/dienā (21 reizi lielāka par maksimālo ieteicamo

devu, pamatojoties uz AUC), vai grūsnām trušu mātītēm, kurām iekšķīgi tika ievadīta deva, kas nepārsniedz 30 mg/kg/dienā (2,8 reizes lielāka par maksimālo ieteicamo devu, pamatojoties uz AUC).

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

#### Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze  
Mannīts  
Kroskarmelozes nātrijs sāls  
Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds  
Magnija stearāts

#### Tabletes apvalks

##### *Rezdiffra 60 mg apvalkotās tabletes*

Polivinilspirts  
Titāna dioksīds (E171)  
Makrogols  
Talks

##### *Rezdiffra 80 mg apvalkotās tabletes*

Polivinilspirts  
Titāna dioksīds (E171)  
Makrogols  
Talks  
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

##### *Rezdiffra 100 mg apvalkotās tabletes*

Polivinilspirts  
Titāna dioksīds (E171)  
Makrogols  
Talks  
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)  
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Rezdiffra apvalkotās tabletes tiek piegādātas PVH/PHTFE blisteros ar alumīnija folijas pārklājumu.

Iepakojumā 28 apvalkotās tabletes.

#### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu iznīcināšanai**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

#### **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited  
1 Castlewood Avenue  
Dublin  
D06 H685  
Īrija

#### **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI**

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

#### **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2025. gada 18. augusts

#### **10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<https://www.ema.europa.eu>.

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM**

## **A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Recepšu zāles.

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

### **• Periodiski atjaunojami drošuma ziņojumi (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir noteiktas Regulas (EK) Nr. 507/2006 9. pantā, un attiecīgi reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) ir jāiesniedz periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi ik pēc 6 mēnešiem.

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos tālākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

### **• Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

**E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM,  
KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM**

Tā kā šī ir reģistrācija ar nosacījumiem un saskaņā ar EK Regulas Nr. 762/2004 14. panta 7. punktu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāpabeidz šādi pasākumi:

| <b>Apraksts</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <b>Izpildes<br/>termiņš</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| Lai apstiprinātu resmetiroma efektivitāti un drošumu pieaugušajiem ar necirotisku, ar metabolisko disfunkciju saistītu steatohepatītu ( <i>metabolic dysfunction-associated steatohepatitis</i> - MASH) ar vidēju līdz progresējošu aknu fibrozi (fibrozes F2 līdz F3 stadiju), RAĪ jāiesniedz III fāzes dubultmaskētā, randomizētā, placebo kontrolētā pētījuma MGL-3196-11 (MAESTRO-NASH) galīgos rezultātus. | 2029. gada<br>31. marts     |
| Lai apstiprinātu resmetiroma efektivitāti un drošumu pieaugušajiem ar necirotisku, ar metabolisko disfunkciju saistītu steatohepatītu (MASH) ar vidēju līdz progresējošu aknu fibrozi (fibrozes F2 līdz F3 stadiju), RAĪ jāiesniedz III fāzes dubultmaskētā, randomizētā, placebo kontrolētā pētījuma MGL-3196-19 (MAESTRO-NASH OUTCOMES) galīgos rezultātus.                                                   | 2028. gada<br>31. marts     |

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARKĒJUMA TEKSTS**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA****ĀRĒJAIS KARTONA IEPAKOJUMS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Rezdiffra 60 mg apvalkotās tabletes  
resmetirom

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra apvalkotā tablete satur 60 mg resmetiroma.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS****4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotā tablete  
28 apvalkotās tabletes

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgi.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS****8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA**

**PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited  
1 Castlewood Avenue  
Dublin  
D06 H685  
Īrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/25/1962/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Rezdiffra 60 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

|                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES</b><br><b>BLISTERI</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|

|                          |
|--------------------------|
| <b>1. ZĀĻU NOSAUKUMS</b> |
|--------------------------|

Rezdiffra 60 mg apvalkotās tabletes  
resmetirom

|                                                        |
|--------------------------------------------------------|
| <b>2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS</b> |
|--------------------------------------------------------|

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited

|                            |
|----------------------------|
| <b>3. DERĪGUMA TERMIŅŠ</b> |
|----------------------------|

EXP

|                          |
|--------------------------|
| <b>4. SĒRIJAS NUMURS</b> |
|--------------------------|

Lot

|                |
|----------------|
| <b>5. CITA</b> |
|----------------|

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA****ĀRĒJAIS KARTONA IEPAKOJUMS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Rezdiffra 80 mg apvalkotās tabletes  
resmetirom

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra apvalkotā tablete satur 80 mg resmetiroma.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS****4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotā tablete  
28 apvalkotās tabletes

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgi.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS****8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA**

**PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited  
1 Castlewood Avenue  
Dublin  
D06 H685  
Īrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/25/1962/002

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Rezdiffra 80 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

|                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES</b><br><b>BLISTERI</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|

|                          |
|--------------------------|
| <b>1. ZĀĻU NOSAUKUMS</b> |
|--------------------------|

Rezdiffra 80 mg apvalkotās tabletes  
resmetirom

|                                                        |
|--------------------------------------------------------|
| <b>2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS</b> |
|--------------------------------------------------------|

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited

|                            |
|----------------------------|
| <b>3. DERĪGUMA TERMIŅŠ</b> |
|----------------------------|

EXP

|                          |
|--------------------------|
| <b>4. SĒRIJAS NUMURS</b> |
|--------------------------|

Lot

|                |
|----------------|
| <b>5. CITA</b> |
|----------------|

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJĀ KASTĪTE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Rezdiffra 100 mg apvalkotās tabletes  
resmetirom

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg resmetiroma.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotā tablete  
28 apvalkotās tabletes

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgi.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

#### **10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA**

**PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited  
1 Castlewood Avenue  
Dublin  
D06 H685  
Īrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/25/1962/003

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Rezdiffra 100 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

|                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES</b><br><b>BLISTERI</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|

|                          |
|--------------------------|
| <b>1. ZĀĻU NOSAUKUMS</b> |
|--------------------------|

Rezdiffra 100 mg apvalkotās tabletes  
resmetirom

|                                                        |
|--------------------------------------------------------|
| <b>2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS</b> |
|--------------------------------------------------------|

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited

|                            |
|----------------------------|
| <b>3. DERĪGUMA TERMIŅŠ</b> |
|----------------------------|

EXP

|                          |
|--------------------------|
| <b>4. SĒRIJAS NUMURS</b> |
|--------------------------|

Lot

|                |
|----------------|
| <b>5. CITA</b> |
|----------------|

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## C. Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

**Rezdiffra 60 mg apvalkotās tabletes**  
**Rezdiffra 80 mg apvalkotās tabletes**  
**Rezdiffra 100 mg apvalkotās tabletes**  
resmetirom

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Rezdiffra un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Rezdiffra lietošanas
3. Kā lietot Rezdiffra
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Rezdiffra
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### 1. Kas ir Rezdiffra un kādam nolūkam tās lieto

Rezdiffra satur aktīvo vielu resmetiromu.

Rezdiffra ir zāles, ko lieto pieaugušajiem ar metabolisko disfunkciju saistīta steatohepatīta (*metabolic dysfunction-associated steatohepatitis - MASH*) ārstēšanai. MASH ir aknu slimība, kuras rezultātā aknās uzkrājas tauki, kas var izraisīt iekaisumu un aknu šūnu bojājumus. Rezdiffra lieto pieaugušajiem, kuriem ir iekaisums un šūnu bojājumi, kas izraisa vidēji smagu rētaudu veidošanos (2. stadijas fibroze) vai nozīmīgu rētaudu veidošanos (3. stadijas fibroze).

Rezdiffra aktīvā viela resmetiroms darbojas, piesaistoties olbaltumvielai, ko dēvē par vairogdziedzeri stimulējošā hormona bēta receptoru (TSH-β), un aktivējot to aknu šūnās, ko dēvē par hepatocītiem. Pacientiem ar MASH TSH-β receptors darbojas vājāk. Aktivizējot TSH-β receptoru aknās, resmetiroms palielina tauku noārdīšanos. Tas samazina aknās glabāto tauku daudzumu, kas var palīdzēt mazināt iekaisumu, fibrozi un uzlabot to darbību.

### 2. Kas Jums jāzina pirms Rezdiffra lietošanas

**Nelietojiet Rezdiffra šādos gadījumos**

- ja Jums ir alerģija pret resmetiromu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

## **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Rezdiffra lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Jo īpaši pastāstiet ārstam, ja:

- Jums bez MASH ir aknu darbības traucējumi, piemēram, aknu infekcija, tajā skaitā vīrusu hepatīts (aknu iekaisums, ko izraisa vīrusu infekcija), vai jebkura aknu slimība, kas saistīta ar imūnsistēmu (organisma dabīgo aizsargsistēmu). Tas ietver autoimūno hepatītu (aknu iekaisumu, ko izraisa imūnsistēmas uzbrukšana paša organisma šūnām) un primāro biliāro holangītu (aknu bojājumu, kas rodas, kad imūnsistēma uzbrūk žultsvadiem, kas transportē žulti no aknām);
- lietojat alkoholiskus dzērienus vai Jums ir aknu bojājums, ko izraisījusi alkohola lietošana;
- Jums ir žultspūšļa problēmas, tajā skaitā žultsakmeņi (mazi, no holesterīna sastāvoši akmeņi, kas veidojas žultspūslī).

## **Bērni un pusaudži**

Nedodiet šīs zāles bērniem un pusaudžiem, kuri jaunāki par 18 gadiem. Nav zināms, vai Rezdiffra ir drošas un efektīvas viņiem.

## **Citas zāles un Rezdiffra**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja lietojat kādu no turpmāk minētajām zālēm, jo šīs zāles var paaugstināt Rezdiffra līmeni organismā, kas var palielināt Rezdiffra nevēlamo blakusparādību risku:

- *klopidogrēls* (asins recēšanas mazināšanai);
- *deferaziroks* (liekā dzelzs izvadīšanai no organisma);
- *gemfibrozils* (tauku līmeņa samazināšanai asinīs);
- *teriflunomīds* (multiplas sklerozes ārstēšanai).

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja lietojat kādas no šīm zālēm, jo Rezdiffra var paaugstināt šo zāļu līmeni organismā, kas var palielināt šo zāļu nevēlamo blakusparādību risku:

- *atorvastatīns, pravastatīns, rosuvastatīns, simvastatīns* (zāļu grupa, ko dēvē par statīniem, holesterīna līmeņa samazināšanai);
- *pioglitazons* (vai citi tā sauktie CYP2C8 substrāti, īpaša zāļu grupa cukura diabēta ārstēšanai).

## **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Rezdiffra iedarbība uz grūtniecēm nav pētīta. Rezdiffra nav ieteicams lietot grūtniecības laikā.

Nav zināms, vai Rezdiffra var nonākt mātes pienā un ietekmēt mazuli. Ārsts palīdzēs Jums izlemt, vai pārtraukt barošanu ar krūti vai izvairīties no ārstēšanas ar Rezdiffra, ņemot vērā barošanas ar krūti ieguvumu bērnam un Rezdiffra ieguvumu mātei.

## **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Šīs zāles neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

### **Rezdiffra satur nātriju**

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

## **3. Kā lietot Rezdiffra**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

### **Cik daudz lietot**

Rezdiffra ir pieejama iekšķīgi lietojamu tablešu veidā, kuras var lietot kopā ar pārtiku vai bez tās. Rezdiffra deva ir atkarīga no Jūsu ķermeņa masas. Pacienti ar ķermeņa masu:

- mazāku par 100 kg, ieteicamā deva ir 80 mg vienu reizi dienā.
- 100 kg vai vairāk, ieteicamā deva ir 100 mg vienu reizi dienā.

Ārsts var pielāgot devu atkarībā no aknu darbības un tad, ja lietojat noteiktas zāles (skatīt punktu “Citas zāles un Rezdiffra”).

### **Ja esat lietojis Rezdiffra vairāk nekā noteikts**

Pastāstiet ārstam, ja esat lietojis vai domājat, ka esat lietojis pārāk daudz Rezdiffra.

### **Ja esat aizmirsis lietot Rezdiffra**

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Parastajā laikā lietojiet nākamo devu.

### **Ja pārtraucat lietot Rezdiffra**

Nepārtrauciet Rezdiffra lietošanu, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Uzsākot lietot Rezdiffra, Jums var rasties slikta dūša un caureja. Šīs blakusparādības parasti ir vieglas un bieži vien vienas pašas beidzas mazāk nekā 3 nedēļu laikā. Ja šīs problēmas netiek atrisinātas 3 nedēļu laikā vai ja tās saasinās, sazinieties ar ārstu.

**Ļoti bieži** (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- caureja;
- slikta dūša (nelabums).

**Bieži** (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- nieze (prurīts).

**Retāk** (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- vemšana;
- sāpes vēderā;
- aizcietējums;
- izsitumi;
- reibonis.

**Reti** (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- aizkuņģa dziedzera iekaisums nosprostošanās dēļ (obstruktīvs pankreatīts);
- žultsakmeņi (holelitiāze);
- žultspūšļa iekaisums (holecistīts) vai problēmas ar aizkuņģa dziedzeri vai žultsvadu;
- niezoši izsitumi (nātrene).

**Nav zināms** (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- patoloģiski aknu darbības testi (hepatotoksicitāte).

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Rezdiffra**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceitam, kā izmest zāles, ko vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Rezdiffra satur**

- Aktīvā viela ir resmetiroms.  
Katrā apvalkotajā tabletē ir:
  - Rezdiffra 60 mg: 60 mg resmetiroma.
  - Rezdiffra 80 mg: 80 mg resmetiroma.
  - Rezdiffra 100 mg: 100 mg resmetiroma.
- Citas sastāvdaļas ir:
  - *tabletes kodols*: mikrokristāliskā celuloze, mannīts, kroskarmelozes nātrijs sāls (skatīt 2. punktu “Rezdiffra satur nātriju”), koloidāls bezūdens silīcijs dioksīds, magnija stearāts.
  - *tabletes apvalks*: polivinilspirts, titāna dioksīds (E171), makrogols, talks.
  - Rezdiffra 80 mg apvalkotās tabletes satur arī dzelteno dzelzs oksīdu (E172).

- Rezdiffra 100 mg apvalkotās tabletes satur arī dzelteni dzelzs oksīdu (E172) un sarkano dzelzs oksīdu (E172).

### **Rezdiffra ārējais izskats un iepakojums**

Rezdiffra 60 mg apvalkotās tabletes ir baltas, 6,4 mm × 12,2 mm ovālas apvalkotas tabletes ar marķējumu “P60” vienā pusē un gludu otru pusi.

Rezdiffra 80 mg apvalkotās tabletes ir dzeltenas, 7,1 mm x 13,5 mm ovālas apvalkotas tabletes ar marķējumu “P80” vienā pusē un gludu otru pusi.

Rezdiffra 100 mg apvalkotās tabletes ir bēšas līdz iesārtas, 7,6 mm x 14,6 mm ovālas apvalkotas tabletes ar uzrakstu “P100” vienā pusē un gludu otru pusi.

Rezdiffra apvalkotās tabletes ir iepakotas PVH/PHTFE blisteros ar alumīnija folijas pārklājumu.

### **Iepakojuma lielums**

28 apvalkotās tabletes

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited  
1 Castlewood Avenue  
Dublin  
D06 H685  
Īrija

### **Ražotājs**

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

### **Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

Šīs zāles ir reģistrētas “ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra vismaz reizi gadā pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

### **Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:  
<https://www.ema.europa.eu>.