

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rezdiffra 60 mg филмирани таблетки
Rezdiffra 80 mg филмирани таблетки
Rezdiffra 100 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Rezdiffra 60 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 60 mg ресметиром (resmetirom).

Rezdiffra 80 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 80 mg ресметиром (resmetirom).

Rezdiffra 100 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg ресметиром (resmetirom).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Rezdiffra 60 mg филмирани таблетки

Бели, овални филмирани таблетки с вдлъбнато релефно означение „P60“ от едната страна и гладки от другата. Приблизителни размери на таблетката 6,4 mm x 12,2 mm.

Rezdiffra 80 mg филмирани таблетки

Жълти, овални филмирани таблетки с вдлъбнато релефно означение „P80“ от едната страна и гладки от другата. Приблизителни размери на таблетката 7,1 mm x 13,5 mm.

Rezdiffra 100 mg филмирани таблетки

Бежови до розови, овални филмирани таблетки с вдлъбнато релефно означение „P100“ от едната страна и гладки от другата. Приблизителни размери на таблетката 7,6 mm x 14,6 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Rezdiffra е показан за употреба в комбинация с хранителен режим и упражнения за лечение на възрастни с нециротичен стеатохепатит, свързан с метаболитна дисфункция (noncirrhotic metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, MASH), с умерено напреднала до напреднала чернодробна фиброза (стадии на фиброза F2 до F3).

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозировката е въз основа на телесното тегло на пациента (вж. точка 5.2):

- За пациенти с тегло < 100 kg препоръчителната доза е 80 mg, приемана перорално веднъж дневно.
- За пациенти с тегло $\geq$ 100 kg препоръчителната доза е 100 mg, приемана перорално веднъж дневно.

Пропуснатата доза или прием на доза със закъснение

Ако бъде пропусната доза ресметиром, пациентът трябва да приеме следващата доза в предвиденото време. Не трябва да се приема двойна доза, за да се компенсира пропуснатата доза.

Инхибитори на CYP2C8

Не се препоръчва съпътстваща употреба на ресметиром със силни инхибитори на CYP2C8 (напр. гемфиброзил). При съпътстваща употреба на ресметиром и умерен инхибитор на CYP2C8 (напр. клопидогрел, деферазирокс, терифлуномид) дозата ресметиром трябва да се намали от 100 mg на 80 mg за пациенти с тегло $\geq$ 100 kg и от 80 mg на 60 mg за пациенти с тегло < 100 kg (вж. точка 4.5).

Специални популации

Чернодробно увреждане

- *Лека степен на чернодробно увреждане*

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (клас А по скалата на Child-Pugh). Безопасността и ефикасността не са установени при цироза клас А по скалата на Child-Pugh (вж. точка 5.2).

- *Умерено тежка или тежка степен на чернодробно увреждане*

Увеличена експозиция ($C_{\max}$ и AUC) на ресметиром е наблюдавана при пациенти с умерена или тежка степен на чернодробно увреждане. Ресметиром не трябва да се прилага при пациенти с умерена или тежка степен на чернодробно увреждане (клас В или С по скалата на Child-Pugh) (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

- *Лека степен на бъбречно увреждане (eGFR от 60 до 89 ml/min), умерено тежка степен на бъбречно увреждане (eGFR от 30 до 59 ml/min) и тежка степен на бъбречно увреждане*

(eGFR от 15 до 29 ml/min)

Не се препоръчва коригиране на дозата на ресметиром при пациенти с лека, умерено тежка или тежка степен на бъбречно увреждане. При умерено тежка или тежка степен на бъбречно увреждане увеличението на експозицията е в рамките на очакваната вариабилност на експозицията (вж. точка 5.2).

Старческа възраст

Не се изисква коригиране на дозата при пациенти на възраст ≥ 65 години (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на ресметиром при деца и юноши на възраст под 18 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Перорално приложение

Ресметиром може да се приема със или без храна (вж. точка 5.2).

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Събития, свързани с жлъчния мехур

В клинични проучвания холецистит се наблюдава по-често при пациенти, лекувани с ресметиром, отколкото при пациенти на плацебо. При съмнения за холелитиаза са показани диагностични процедури на жлъчния мехур и подходящо клинично проследяване.

Употреба при други чернодробни заболявания

Ресметиром не е проучен при пациенти с други основни чернодробни заболявания. Ресметиром трябва да се използва с повишено внимание при пациенти със стеатохепатит, свързан с метаболитна дисфункция и с други основни чернодробни заболявания, например автоимунни чернодробни заболявания или активен вирусен хепатит. Ресметиром трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с чернодробно заболяване, свързано с алкохол.

Чернодробни ензими

Извършвайте периодично наблюдение на чернодробните ензими по време на лечението. При съмнение за хепатотоксичност преустановете лечението с ресметиром и продължете наблюдението на биохимичните показатели на черния дроб.

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ресметиром се метаболизира частично чрез CYP2C8.

Ефекти на други лекарствени продукти върху ресметиром

Инхибитори на CYP2C8

Клопидогрел, умерен инхибитор на CYP2C8, увеличава експозицията на ресметиром (1,3 пъти $C_{\max}$ и 1,7 пъти AUC) при здрави възрастни участници. Препоръчва се коригиране на дозата на ресметиром при съпътстваща употреба с умерени инхибитори на CYP2C8. Тъй като се очакват по-големи увеличения на експозицията при приложение със силни инхибитори (напр. гемфиброзил), тяхната употреба не се препоръчва (вж. точка 4.2).

Инхибитори на OATP1B1, OATP1B3 и BCRP

Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на ресметиром при съпътстваща употреба с циклоспорин (инхибитор на OATP1B1/1B3 и BCRP).

Ефекти на ресметиром върху други лекарствени продукти

Инхибитори на HMG-CoA редуктазата (статици)

Ефектът на ресметиром върху фармакокинетиката на статините (т.е. симвастатин, розувастатин, правастатин и аторвастатин) е оценен в проучвания при здрави участници:

- Симвастатин: AUC се е увеличила 1,7 пъти, а $C_{\max}$ 1,4 пъти след единична доза симвастатин 20 mg с ресметиром (100 mg/ден).
- Розувастатин: AUC се е увеличила 1,4 пъти, а $C_{\max}$ 1,8 пъти след единична доза розувастатин 20 mg с ресметиром (100 mg/ден).
- Правастатин: AUC се е увеличила 1,4 пъти, а $C_{\max}$ 1,3 пъти след единична доза правастатин 40 mg с ресметиром (100 mg/ден).
- Аторвастатин: AUC се е увеличила 1,4 пъти, а $C_{\max}$ е без промяна след единична доза аторвастатин 20 mg с ресметиром (100 mg/ден).

Дозата розувастатин и симвастатин трябва да бъде ограничена до дневна доза 20 mg, а дозата правастатин и аторвастатин трябва да бъде ограничена до дневна доза 40 mg.

CYP2C8 субстрати

Ресметиром е субстрат и слаб инхибитор на CYP2C8. В клинично проучване при здрави участници едновременно приложение на единична перорална доза пиоглитазон (15 mg), умерено чувствителен субстрат на CYP2C8, с ресметиром (100 mg/ден) води до 1,5 пъти увеличение на AUC на пиоглитазон, а $C_{\max}$ остава без промяна.

Въпреки че не се изисква коригиране на дозата, се препоръчва клинично наблюдение, когато се използва ресметиром с някои субстрати на CYP2C8, за които малки увеличения на експозицията могат да доведат до сериозни или свързани с дозата нежелани реакции.

Варфарин

При здрави участници със стабилно INR, приложението на ресметиром (100 mg/ден) в продължение на няколко дни има минимален ефект върху AUC и $C_{\max}$ на R- и S-варфарин. Не се изисква коригиране на дозата.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни от употребата на ресметиром при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки или непряки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на ресметиром по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали ресметиром и/или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата.

Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето, или да не се приложи терапията с ресметиром, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Няма клинични данни за фертилитета при хора. Проучванията при животни не показват преки или непреки ефекти върху фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ресметиром не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции са диария, гадене и пруритус.

Диарията обикновено се появява в началото на лечението, лека до умерена по тежест и самоограничаваща се, като отшумява средно за 2 до 3 седмици. Медианата на времето до пълно отшумяване на диарията е от 3 до 4 седмици. Гаденето се появява при започване на лечението и е леко до умерено по тежест, като се среща по-често при пациенти от женски пол.

Други редки събития включват холецистит и уртикария.

Най-често срещаната причина за преустановяване на лечението във всички възрастови групи е оттеглянето от страна на участник.

Табличен списък на нежеланите реакции

Освен ако не е посочено друго, честотата на нежеланите реакции в таблица 1 се основава на честотата на нежеланите събития по всички причини, идентифицирани при пациенти, рандомизирани в двойнослепите рамена на лечение в клиничните проучвания фаза 3 (MAESTRO-NASH и MAESTRO-NAFLD-1).

Нежеланите реакции са изброени по системо-органен клас и честота по MedDRA: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В рамките на всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1: Списък на нежеланите реакции в MAESTRO-NASH и MAESTRO-NAFLD-1

Системо-органен клас	Честота: нежелани реакции
Нарушения на нервната система	Нечести: замаяност
Стомашно-чревни нарушения	Много чести: диария, гадене Нечести: коремна болка, запек, повръщане Редки: обструктивен панкреатит ²
Хепатобилиарни нарушения	Редки: холецистит ^{1,2} , холелитиаза С неизвестна честота: хепатотоксичност
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести: пруритус Нечести: обрив Редки: уртикария

¹ Терминът „холецистит“ включва предпочитаните термини камък в жлъчните канали, жлъчни колики, разширяване на жлъчните пътища, холецистит, остър холецистит, хроничен холецистит и холангит.

² При рамената на лечение се наблюдава по-висока честота на холецистит и обструктивен панкреатит (жлъчен камък) в сравнение с плацебо. Въпреки това честотата на тези събития, коригирана спрямо експозицията (Exposure Adjusted Incidence Rates, EAIR), е по-малка от 1 на 100 пациентогодини за всички рамена на лечение.

Описание на избрани нежелани реакции

Повишения на чернодробните ензими

Наблюдава се леко увеличение на средните нива на аланин аминотрансфераза (ALT) и аспартат аминотрансфераза (AST) през първите 4 седмици след започване на лечението с ресметиром. Тези повишения са по-чести при пациенти на съпътстваща терапия със статини. И в двете дозови рамена на ресметиром средното повишение на стойностите на ALT и AST е по-малко от 1,5 пъти спрямо изходното ниво 4 седмици след започване на лечението. Тези стойности се връщат на изходно ниво около 8 седмици след започване на лечението.

Изследвания на функцията на щитовидната жлеза

Наблюдава се понижение на нивата на прохормона свободен T4 (FT4) средно с 2 %, 13 % и 17 % след 12 месеца при пациенти на плацебо, ресметиром 80 mg веднъж дневно и ресметиром 100 mg веднъж дневно, с минимални промени в стойностите на активния хормон T3 или в TSH. Няма клинични находки, свързани с понижението на FT4.

Други специални популации

Старческа възраст

В клинични проучвания на ресметиром от 1 794 пациенти със стеатохепатит, свързан с метаболитна дисфункция, които са получили препоръчителната доза (80 mg или 100 mg), 440 (25 %) са на възраст 65 или повече години, а 54 (3 %) са на възраст 75 или повече години. Процентите на преустановяване на лечението при по-възрастни пациенти на възраст ≥ 65 години в MAESTRO-NASH са по-високи при доза 100 mg, отколкото при 80 mg.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V

4.9. Предозиране

В клинични проучвания при здрави участници най-високата изследвана доза ресметиром е 200 mg веднъж дневно за период до 14 дни, без съобщения за допълнителни нежелани реакции.

В случай на предозиране пациентът трябва да бъде наблюдаван за признаци или симптоми на нежелани реакции (вж. точка 4.8) и при необходимост трябва да се осигури поддържащо лечение.

Малко вероятно е лекарственият продукт да бъде отстранен чрез хемодиализа поради високата степен на свързване с протеини (вж. точка 5.2).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лечение на жлъчка и черен дроб, лечение на черен дроб, АТС код: A05BA11.

Механизъм на действие

Ресметиром, като частичен агонист на бета рецепторите на тиреоидния хормон (THR-β) е с насочено действие към черния дроб. На ресметиром се дължи 83,8 % от максималния отговор в сравнение с трийодтиронин (T3), с EC₅₀ 0,21 μM, стойност, получена *in vitro* при функционален анализ за активиране на THR-β. Същият функционален анализ за агонизъм по отношение на алфа рецептора на тиреоидния хормон (THR-α) показва ефикасност 48,6 % за ресметиром в сравнение с T3, с EC₅₀ 3,74 μM. THR-β е преобладаващата форма на THR в черния дроб. Стимулирането на THR-β в черния дроб подобрява митохондриалната функция и липидния метаболизъм и увеличава β-окислението на мастните киселини, като по този начин намалява липотоксичните мазнини в черния дроб, възпалението и чернодробната фиброза. Агонизмът на ресметиром по отношение на THR-β в черния дроб е от особено значение за лечението на стеатохепатит, свързан с метаболитна дисфункция, и води до минимална извънцелева активност върху THR-α в тъкани като сърцето и костите.

Фармакодинамични ефекти

Съдържание на мазнини в черния дроб

Ресметиром намалява съдържанието на мазнини в черния дроб, измерено чрез магнитно-резонансна томография – протонна плътност на мастната фракция (MRI-PDFF) или чрез контролиран с FibroScan параметър на затихване (CAP). Намаление на съдържанието на мазнини в черния дроб се наблюдава в MRI-PDFF в седмица 16 (първата оценка) и седмица 52 от лечението. Намаление на съдържанието на мазнини в черния дроб чрез CAP се наблюдава в седмица 52 от лечението.

Намаление на липидите

Ресметиром намалява нивата в кръвта на холестерола в липопротеините с ниска плътност — (LDL), аполипопротеин В, липопротеин (а) и нивата на триглицеридите. Намаления във всички крайни точки, свързани с нивата на липидите, се наблюдават първоначално след 4 седмици (първата оценка) и се запазват в седмица 24 и до седмица 52 от лечението.

Прохормон FT4

Намалени концентрации на прохормон FT4 се наблюдават при първата оценка след 4 седмици на лечение. Подобни намаления на FT4 се наблюдават по време на лечението.

Глобулин, свързващ половите хормони (SHBG)

Ресметиром увеличава концентрациите на глобулина, свързващ половите хормони (*Sex hormone binding globulin*, SHBG), при първата оценка след 4 седмици на лечение и при по-дълга продължителност на лечението; до седмица 52 SHBG се увеличава спрямо изходното ниво със 145 % (95 % CI: 128,160 %) за 80 mg, 205 % (95 % CI: 182, 229 %) за 100 mg и -0,4% (95% CI: -4, 2 %) за плацебо. Не са известни нежелани реакции, свързани с повишаването на SHBG.

Сърдечна електрофизиология

При доза 200 mg, прилагана в продължение на 7 дни, ресметиром не удължава QT интервала, PR интервала, QRS интервала, нито променя сърдечната честота в проучване при здрави участници.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на ресметиром е проучена в едно многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване при пациенти със стеатохепатит, свързан с метаболитна дисфункция, с чернодробна фиброза (MAESTRO-NASH). Частта от MAESTRO-NASH, свързана с резултатите след 54 месеца, все още е в ход. Двойните първични крайни точки при анализа по време на 52-те седмици на лечение са ефектите на ресметиром спрямо плацебо върху: 1) процента на пациентите с отшумяване на неалкохолен стеатохепатит (NASH) (балониране 0, възпаление 0,1), свързан с намаление най-малко 2 точки по скалата за активност на NAFLD (NAFLD Activity Score, NAS) и без влошаване на фиброзата при биопсия на черния дроб, и 2) хистологично подобрение спрямо изходното ниво, демонстрирано с поне 1 точка подобрение на фиброзата (по системата на Мрежа за клинично изследване на NASH (NASH Clinical Research Network, CRN)) чрез биопсия на черния дроб без влошаване на NAS (общо три компонента на NAS: балониране, възпаление и стеатоза).

В MAESTRO-NASH са включени пациентите с рискови фактори, свързани с метаболизма, които на изходното ниво или при скорошна биопсия на черния дроб имат неалкохолен стеатохепатит с NAS най-малко 4 и фиброза стадий 2 или 3.

Оценката на 52-рата седмица на лечение включва 917 пациенти с фиброза стадий F2 или F3, които получават ресметиром 80 mg (n = 306), ресметиром 100 mg (n = 308) или плацебо (n = 303) веднъж дневно, в допълнение към консултациите относно хранителния режим и упражненията. Пациентите са приемали установени дози лекарствени продукти за диабет, дислипидемия и хипертония. Пациентите са стратифицирани по статус по отношение на диабет тип 2 (наличие/липса) и стадий на фиброза на изходното ниво.

Демографските характеристики и характеристиките на заболяването на изходното ниво са балансираны в рамената на лечение. Средната възраст (СВ) на изходното ниво е 57 (11) години. 25 % от пациентите са на възраст над 65 години, а 2 % от пациентите са на възраст 75 и повече години. Общо 56 % са жени, според етническата принадлежност 21 % са испаноамериканци, а според расата 89 % са бели, 3 % са други, 3 % са от азиатски произход и 2 % чернокожи. Средната стойност на ИТМ е 36 (7), а средното телесно тегло е 101 (23) kg. Характеристиките на заболяването и коморбидността на изходното ниво са показани в таблица 2.

Таблица 2: Основни характеристики на заболяването и коморбидността на изходното ниво при пациенти с F2 и F3, участващи в MAESTRO-NASH

	Общо (N = 917)
Диабет тип 2, n (%)	614 (67)
Хипертония, n (%)	715 (78)
Дислипидемия, n (%)	652 (71)
Употреба на статини, n (%)	441 (48)
Употреба на тироксин, n (%)	124 (14)
FibroScan VCTE (kPa), медиана (Q1, Q3)	12 (10; 15)
FibroScan CAP (dB/m), медиана (Q1, Q3)	350 (321; 378)
MRI-PDFF (%), медиана (Q1, Q3)	17 (13; 22)
Стадий на фиброза	
F2, n (%)	319 (35)
F3, n (%)	583 (64)
NAS при скрининг ≥ 5 , n (%)	770 (84)
Скор по ELF (n = 905), медиана (Q1, Q3)	9,7 (9,2; 10,4)
Индекс Fib-4 (n = 915), медиана (Q1, Q3)	1,3 (1,0; 1,8)

Бележка: Пациентите, които са оценени с F4 на изходното ниво, се считат за F3 за целите на стратификацията и анализа и са включени в числата, отнасящи се до F3.

Дозите 80 и 100 mg ресметиром постигат и двете първични крайни точки със статистически значимо подобрение, касаещо отшумяване на неалкохолен стеатохепатит и подобрение на фиброза (до 1 стадий) (таблица 3) в сравнение с плацебо. Доверителните интервали за други крайни точки на проучването не са контролирани за множественост. Отшумяването на NASH и подобрението на фиброзата показват последователност, независимо от възрастта, пола, статуса по отношение на диабет и стадия на фиброзата на изходното ниво. Отшумяването на неалкохолен стеатохепатит и подобрението на фиброзата (комбинирано), както и намаление на фиброзата с две степени също се подобряват и при двете дози ресметиром в сравнение с плацебо.

Таблица 3: Ефект на ресметиром при пациенти с F2/F3 на седмица 52 върху крайните точки при първичната чернодробна биопсия в MAESTRO-NASH

Крайна точка на седмица 52	Ресметиром 80 mg (N = 300)	Ресметиром 100 mg (N = 306)	Плацебо (N = 300)
Отшумяване на неалкохолен стеатохепатит (%)	26	30	10
% разлика спрямо плацебо (95% CI)	16 (11; 22)	21 (15; 26)	
p-стойност	< 0,0001	< 0,0001	
Подобрение на фиброзата (%)	27	29	17
% разлика спрямо плацебо (95% CI)	9 (4; 15)	12 (6; 18)	
p-стойност	0,0017	< 0,0001	

Бележка: Липсващите данни се считат за липса на отговор. Освен това са изключени 11 пациенти, чиито биопсии са закъснели и попаднали извън аналитичния прозорец поради проблеми, свързани с COVID-19.

След седмица 12 се наблюдава намаление спрямо изходното ниво на чернодробните ензими при пациенти, лекувани с ресметиром, спрямо пациентите на плацебо, като намалението продължава 1 година (таблица 4).

Таблица 4: Средна процентна промяна от изходното ниво до седмица 48 на чернодробните ензими при пациенти с F2 – F3 — ANCOVA с множествено приписване на стойности въз основа на плацебо (-CR) (седмица 52, модифицирана intent to treat популация — F2/F3)

Показател	Ресметиром 80 mg N = 305	Ресметиром 100 mg N = 308	Плацебо N = 303
ALT (% CFB) спрямо плацебо (95 % CI)	-17,2 -18,2 (-27,0, -9,5)	-22,5 -23,6 (-32,5, -14,7)	1,0
AST (% CFB) спрямо плацебо (95 % CI)	-13,8 -17,4 (-25,7, -9,1)	-18,7 -22,2 (-30,7, -13,8)	3,6
GGT (% CFB) спрямо плацебо (95 % CI)	-21,8 -27,5 (-36,8, -18,1)	-27,4 -32,0 (-42,7, -23,4)	5,7

ANCOVA = анализ на ковариацията; %CFB = процентна промяна спрямо изходното ниво; CI = доверителен интервал; CR = копирана референтна стойност

Бележка: n = брой на пациентите, използвани за изчисляване на LSM след приписване на стойности (приписване на стойности не е направено за пациенти без изходни данни).

Бележка: В анализа са включени пациенти, които са били F3 по критериите за допустимост и повторно оценени като F4 на изходно ниво от който и да е от патолозите.

% CFB = процентно промяна спрямо изходното ниво

При пациенти с повишени на изходното ниво стойности на редица биомаркери на NASH се наблюдават по-големи подобрения спрямо изходното ниво до седмица 52 при пациентите, лекувани с ресметиром, спрямо тези на плацебо, включително на маркерите CK-18, скор по ELF, PIIINP, TIMP-1 и хиалуринова киселина (HA).

Резултатите за крайните точки при образни изследвания като цяло подкрепят първичната оценка, както е показано в следващата таблица (Таблица 5).

Таблица 5: Средната промяна спрямо изходното ниво на крайните точки при образни изследвания на седмица 52 при пациенти с F2/F3 — ANCOVA с множествено приписване на стойности въз основа на плацебо (CR) (седмица 52, модифицирана intent to treat популация — F2/F3)

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

ANCOVA = анализ на ковариацията; CFB = промяна спрямо изходното ниво; CI = доверителен интервал; CR = копирана референтна стойност

Бележка: n = брой на пациентите, използвани за изчисляване на LSM след приписване на стойности (приписване на стойности не е направено за пациенти без изходни данни).

Бележка: В анализа са включени пациенти, които са били F3 по критериите за допустимост и повторно оценени като F4 на изходно ниво от който и да е от патолозите.

Ресметиром в по-голяма степен намалява липидните и липопротеиновите частици отколкото плацебо (таблица 6). След седмица 24 ресметиром значително намалява LDL-C, основната вторична крайна точка в MAESTRO-NASH, при двете проучвани дози.

Таблица 6: Средна процентна промяна спрямо изходното ниво до седмица 52 на LDL-C при пациенти с F2/F3

Показател	Ресметиром 80 mg	Ресметиром 100 mg	Плацебо
N	305	308	303
LDL-C (% CFB)	-13,3	-17,6	0
спрямо плацебо	-13,5 (-17,9; -9,5)	-17,9 (-22,0; -13,8)	

Бележка: N се основава на общо 917 пациенти минус един пациент в групата на ресметиром 80 mg, който няма изходна стойност на LDL-C.

Бележка: Липсващи данни, попълнени чрез множествено приписване на стойности въз основа на плацебо (CR)

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с ресметиром в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечението на стеатохепатит, свързан с метаболитна дисфункция (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Разрешаване за употреба под условие

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за този лекарствен продукт се очакват допълнителни данни. Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за този лекарствен продукт поне веднъж годишно и тази КХП съответно ще се актуализира.

5.2. Фармакокинетични свойства

След прилагане веднъж дневно обикновено се достига стационарно състояние в рамките на 3 до 6 дни след приема на дозата. Експозицията на ресметиром в стационарно състояние се увеличава пропорционално на дозата между дозите 40 mg (0,5 пъти най-ниската одобрена препоръчителна доза) и 100 mg. Експозицията на ресметиром се увеличава повече от пропорционално на дозата между дозите 100 mg и 200 mg (2 пъти най-високата одобрена препоръчителна доза), около 5,6 пъти. Експозицията на ресметиром се увеличава от 1,5 до 3 пъти след прилагане веднъж дневно; метаболитът MGL-3623 обаче не кумулира. Прогнозната системна експозиция на ресметиром в стационарно състояние при пациенти с MASH, получена от популационното фармакокинетично (ФК) моделиране, е обобщена в таблица 7 по-долу. Експозицията на ресметиром е сходна при пациентите с MASH с фиброза в стадий F2 и фиброза в стадий F3.

Таблица 7: Прогнозна системна експозиция на ресметиром в стационарно състояние при пациенти с MASH с фиброза (F2 и F3)

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

Абсорбция

Средното време до достигане на максималната плазмена концентрация (T_{max}) на ресметиром е приблизително 4 часа, след многократно прилагане на дози ресметиром 80 mg или 100 mg.

Ефект на храната

Съпътстващата употреба с храна с високо съдържание на мазнини (приблизително 150, 250 и 500—600 калории съответно от белтъчини, въглехидрати и мазнини) не оказва клинично значимо влияние върху пероралната бионаличност на ресметиром. Съпътстващата употреба с храна води до намаление с 33 % на $C_{\max}$, с 11 % на AUC, като медианата на $T_{\max}$ показва забавяне с около 2 часа в сравнение със състояние на гладно.

Разпределение

Привидният обем на разпределение в стационарно състояние (V_d/F) на ресметиром е тясно свързан с телесното тегло. Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ при пациенти с MASH със стадий на фиброза F2/F3 и средно телесно тегло 99 kg, медианата на V_d/F в стационарно състояние е 62,8 l. Ресметиром е над 99 % свързан с плазмените протеини.

Биотрансформация

Проучванията *in vitro* показват, че ресметиром се метаболизира частично чрез CYP2C8 и е субстрат на транспортери, включително OATP1B1, OATP1B3 и BCRP.

Ресметиром има два основни метаболита: оксалова киселина и MGL-3623. MGL-3623 е приблизително 30 пъти по-малко мощен по отношение на $THR-\beta$ от ресметиром. MGL-3623 представлява приблизително 16 %, а оксаловата киселина представлява приблизително 15 % от общата плазмена AUC в проучване за баланс на масите с многократно прилагане на перорална доза, при което се използва доза 100 mg разтвор на ресметиром. MGL-3623 не кумулира при многократно прилагане на ресметиром.

Елиминиране

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ при пациенти с MASH с фиброза стадий F2/F3, медианата на терминалния плазмен полуживот ($t_{1/2}$) на ресметиром е 4,5 часа. Средният привиден клирънс (CL/F) в стационарно състояние е 18,6 l/h (CV%: 64,4).

Специални популации

Чернодробно увреждане

Употребата на ресметиром трябва да се избягва при пациенти с декомпенсирана цироза. Умерено тежката или тежката степен на чернодробно увреждане (клас В или С по скалата на Child-Pugh) увеличава $C_{\max}$ и AUC на ресметиром, което може да увеличи риска от нежелани реакции.

Диспозицията на ресметиром и неговия метаболит е сравнена при пациенти без MASH, с чернодробно увреждане (лека степен [N = 10], умерено тежка степен [N = 10] и тежка степен [N = 3], както е показано според метода на Child-Pugh) и при участници с нормална чернодробна функция (n = 8) след многократно прилагане на ресметиром 80 mg в продължение на 6 дни.

В сравнение с участници с нормална чернодробна функция, след многократно прилагане на 80 mg в продължение на 6 дни, процентното съотношение на средните геометрични стойности на AUC на ресметиром е съответно 115 %, 303 % и 2 350 % при пациенти с лека, умерено тежка и тежка степен на чернодробно увреждане. Процентното съотношение на средните геометрични стойности на $C_{\max}$ е съответно 133 %, 196 % и 919 % (вж. точка 4.2).

Диспозицията на ресметиром и неговия метаболит са сравнени при пациенти с MASH, като MASH цирозата е категоризирана с лека степен на чернодробно увреждане (клас А по скалата

на Child-Pugh), и нециротичен MASH след многократно прилагане на ресметиром 100 mg в продължение на 6 дни. Фармакокинетичната диспозиция на ресметиром не е променена при пациенти с MASH цироза, категоризирана с лека степен на чернодробно увреждане (клас А по скалата Child-Pugh), в сравнение с пациенти с MASH без цироза. Не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (цироза клас А по Child-Pugh).

Безопасността и ефективността на ресметиром не са установени при пациенти с MASH цироза.

Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на ресметиром и неговия метаболит MGL-3623 са оценени при участници с лека, умерено тежка и тежка степен на бъбречно увреждане. Бъбречната екскреция е второстепенен път на елиминиране. При участници с лека и умерено тежка степен на бъбречно увреждане експозицията на ресметиром е сравнима с тази при участници с нормална бъбречна функция и не е клинично значима. При участници с тежка степен на бъбречно увреждане ($eGFR < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) многократното прилагане води до приблизително 1,5-кратно увеличение на AUC и 1,3-кратно увеличение на C_{max} на ресметиром в сравнение със съответстващите здрави контроли. Експозицията на метаболита MGL-3623 е увеличена в по-малка степен. Тези увеличения остават в рамките на вариабилността, наблюдавана в общата популация при препоръчителната доза. Важно е да се отбележи, че наблюдаваните промени в експозицията не са свързани с клинично значими промени във фармакодинамичните маркери (включително тиреоидни хормони, липиди и SHBG) или сигнали за безопасност. Поради това не се счита за необходимо коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

Други специални популации

Фармакокинетиката на ресметиром не се влияе от възраст (< 65 години и ≥ 65 години), пол или раса. Ефектът на етническата принадлежност не е оценен.

Резултатите от популационното фармакокинетично моделиране предполагат по-бърз клирънс на ресметиром при пациенти с по-високо телесно тегло (вж. точка 4.2). При модела експозиция-отговор на ресметиром от не са идентифицирани параметри, различни от телесното тегло, които да оказват влияние върху параметрите за ефикасност.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане и генотоксичност.

Канцерогенеза

При 2-годишно проучване при CD-1 мишки ресметиром води до развитие на лейомиома или лейомиосаркома в матката при доза 100 mg/kg/ден (51 пъти максималната препоръчителна доза въз основа на AUC). Не са наблюдавани туморогенни ефекти при женски мишки при дози до 30 mg/kg/ден (14 пъти максималната препоръчителна доза въз основа на AUC) или при мъжки мишки при дози до 100 mg/kg/ден (35 пъти максималната препоръчителна доза въз основа на AUC).

В 2-годишно проучване при плъхове Sprague-Dawley ресметиром води до развитие на доброкачествен фиброаденом в млечната жлеза на мъжките индивиди при доза 30 mg/kg/ден (6,5 пъти максималната препоръчителна доза въз основа на AUC). Не са наблюдавани туморогенни ефекти при мъжки плъхове при дози до 6 mg/kg/ден (3,7 пъти максималната

препоръчителна доза въз основа на AUC) или при женски плъхове при дози до 30 mg/kg/ден (3,4 пъти максималната препоръчителна доза въз основа на AUC).

Фертилитет, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието

В проучване за фертилитета и ранното ембрионално развитие при мъжки и женски плъхове не са наблюдавани неблагоприятни ефекти на ресметиром върху мъжкия или женския фертилитет, репродуктивните органи, репродуктивната функция или ранното ембрионално развитие при перорални дози до 30 mg/kg/ден (съответно 6,9 и 2,6 пъти максималната препоръчителна доза въз основа на AUC, съответно при мъжки и женски индивиди).

Не са наблюдавани ефекти върху ембриофеталното развитие при бременни плъхове, третирани перорално с до 100 mg/kg/ден (21 пъти максималната препоръчителна доза въз основа на AUC), или при бременни зайци, третирани перорално с до 30 mg/kg/ден (2,8 пъти максималната препоръчителна доза въз основа на AUC) през периода на органогенеза.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза
Манитол
Кроскармелоза натрий
Силициев диоксид, колоиден безводен
Магнезиев стеарат

Таблетна обвивка

Rezdiffra 60 mg филмирани таблетки

Поли(винилов алкохол)
Титанов диоксид (E171)
Макрогол
Талк

Rezdiffra 80 mg филмирани таблетки

Поли(винилов алкохол)
Титанов диоксид (E171)
Макрогол
Талк
Жълт железен оксид (E172)

Rezdiffra 100 mg филмирани таблетки

Поли(винилов алкохол)
Титанов диоксид (E171)
Макрогол
Талк
Жълт железен оксид (E172)
Червен железен оксид (E172)

6.2. Несъвместимости

Неприложимо

6.3. Срок на годност

3 години

6.4. Специални условия за съхранение

Да се съхранява под 30 °C.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Rezdiffra филмирани таблетки се предлагат в блистери от PVC/PCTFE, запечатани с алуминиево фолио.

Опаковка с 28 филмирани таблетки.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Дъблин
D06 H685
Ирландия

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 18 август 2025 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в член 9 от Регламент (ЕО) № 507/2006 и съответно притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подава ПАДБ на всеки 6 месеца.

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

**Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД
РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ**

Това е разрешение за употреба под условие и съгласно член 14-а от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
За да се потвърдят ефикасността и безопасността на ресметиром при възрастни с нециротичен стеатохепатит, свързан с метаболитна дисфункция (MASH), с умерено напреднала до напреднала чернодробна фиброза (стадии на фиброза F2 до F3), ПРУ трябва да представи окончателните резултати от MGL-3196-11 (MAESTRO-NASH), двойносляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване фаза III.	31 март 2029 г.
За да се потвърдят ефикасността и безопасността на ресметиром при възрастни с нециротичен стеатохепатит, свързан с метаболитна дисфункция (MASH), с умерено напреднала до напреднала чернодробна фиброза (стадии на фиброза F2 до F3), ПРУ трябва да представи окончателните резултати от MGL-3196-19 (РЕЗУЛТАТИ ОТ MAESTRO-NASH), двойносляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване от фаза III.	31 март 2028 г.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rezdiffra 60 mg филмирани таблетки
ресметиром

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 60 mg ресметиром.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка
28 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 30 °C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Дъблин
D06 H685
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1962/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Rezdiffra 60 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rezdiffra 60 mg филмирани таблетки
ресметиром

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rezdiffra 80 mg филмирани таблетки
ресметиром

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 80 mg ресметиром.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка
28 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 30 °C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Дъблин
D06 H685
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1962/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Rezdiffra 80 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕРИ
--

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rezdiffra 80 mg филмирани таблетки
ресметиром

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rezdiffra 100 mg филмирани таблетки
ресметиром

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg ресметиром.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка
28 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 30 °C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Дъблин
D06 H685
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1962/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Rezdiffra 100 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕРИ
--

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rezdiffra 100 mg филмирани таблетки
ресметиром

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

Б ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Rezdiffra 60 mg филмирани таблетки
Rezdiffra 80 mg филмирани таблетки
Rezdiffra 100 mg филмирани таблетки
ресметиром (resmetirom)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Rezdiffra и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Rezdiffra
3. Как да приемате Rezdiffra
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Rezdiffra
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Rezdiffra и за какво се използва

Rezdiffra съдържа активното вещество ресметиром.

Rezdiffra е лекарство, което се използва при възрастни за лечение на стеатохепатит, свързан с метаболитна дисфункция. Стеатохепатит, свързан с метаболитна дисфункция, е чернодробно заболяване, при което в черния дроб се натрупват мазнини, което може да доведе до възпаление и увреждане на чернодробните клетки. Rezdiffra се използва при възрастни, които са имали възпаление и увреждане на клетките, което е довело до умерено (фиброза стадий 2) или значително (фиброза стадий 3) засягане на черния дроб от образувана съединителна тъкан.

Активното вещество в Rezdiffra, ресметиром, действа, като се свързва със и активира протеин, наречен бета рецептор на тиреоидния хормон (THR-β), който се среща във вид чернодробни клетки, наречени хепатоцити. Действието на THR-β е по-слабо при пациенти със стеатохепатит, свързан с метаболитна дисфункция. Ресметиром увеличава разграждането на мазнините, като активира THR-β в черния дроб. Това намалява количеството мазнини в черния дроб, което може да спомогне за намаление на възпалението и фиброзата и за подобряването на неговата функция.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Rezdiffra

Не приемайте Rezdiffra,

- ако сте алергични към ресметиром или към някоя от останалите съставки на този лекарствен продукт (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Rezdiffra.

По-специално уведомете Вашия лекар, ако:

- имате проблеми с черния дроб, различни от стеатохепатит, свързан с метаболитна дисфункция, например инфекция на черния дроб, включително вирусен хепатит (възпаление на черния дроб, причинено от вирусна инфекция), или чернодробно заболяване, засягащо имунната система (естествените защитни сили на организма). Това включва автоимунен хепатит (възпаление на черния дроб, причинено от имунната система, която атакува собствените клетки на организма) и първичен билиарен холангит (увреждане на черния дроб, причинено от имунната система, която атакува жлъчните канали — каналчетата, които пренасят жлъчка от черния дроб)
- консумирате алкохолни напитки или имате увреждане на черния дроб поради консумация на алкохол
- имате проблеми с жлъчния мехур, включително камъни в жлъчния мехур (малки камъни, обикновено от холестерол, които се образуват в жлъчния мехур)

Деца и юноши

Това лекарство не се прилага при деца и юноши под 18 години. Не е известно дали Rezdiffra е безопасен и ефективен при тях.

Други лекарства и Rezdiffra

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от следните лекарства, тъй като тези лекарства може да повишат нивото на Rezdiffra във Вашия организъм, което може да увеличи риска от нежелани реакции при употребата на Rezdiffra:

- *клопидогрел* (за намаление на съсирването на кръвта)
- *деферирикс* (за отстраняване на излишъка от желязо от организма)
- *гемфиброзил* (за намаление на мазнините в кръвта)
- *терифлуномид* (за лечение на множествена склероза)

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от следните лекарства, тъй като Rezdiffra може да повиши нивото на тези лекарства във Вашия организъм, което може да увеличи риска от нежелани реакции при тези лекарства:

- *аторвастатин, правастатин, розувастатин, симвастатин* (група лекарства, наречени статини, за понижаване на нивата на холестерол)
- *пиоглитазон* (или други т.нар. субстрати на CYP2C8, определен клас лекарства за лечение на диабет)

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Rezdiffra не е проучван при бременни жени. Rezdiffra не се препоръчва за употреба по време на бременност.

Не е известно дали Rezdiffra може да премине в кърмата и да засегне бебето. Вашият лекар ще Ви помогне да решите дали да спрете кърменето, или да не провеждате лечение с Rezdiffra, като се вземе предвид ползата от кърменето за бебето и ползата от Rezdiffra за майката.

Шофиране и работа с машини

Това лекарство няма или оказва незначително влияние върху способността Ви да шофирате или да използвате машини.

Rezdiffra съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Rezdiffra

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Какво количество да приемате

Rezdiffra се предлага под формата на таблетки, приемани през устата, които могат да се приемат със или без храна. Дозата Rezdiffra се определя въз основа на телесното Ви тегло. За пациенти с тегло:

- по-малко от 100 kg препоръчителната доза е 80 mg веднъж дневно.
- 100 kg или повече препоръчителната доза е 100 mg веднъж дневно.

Вашият лекар може да коригира дозата в зависимост от функцията на Вашия черен дроб и ако приемате определени лекарства (вижте раздел „Други лекарства и Rezdiffra“).

Ако сте приели повече от необходимата доза Rezdiffra

Съобщете на Вашия лекар, ако сте приели или смятате, че сте приели твърде много Rezdiffra.

Ако сте пропуснали да приемете Rezdiffra

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Приемете следващата доза в обичайното време.

Ако сте спрели приема на Rezdiffra

Не трябва да спирате приема на Rezdiffra, без най-напред да говорите с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Може да получите гадене и диария, когато започнете да приемате Rezdiffra. Тези нежелани реакции обикновено са леки и често преминават от само себе си за по-малко от 3 седмици. Ако тези проблеми не бъдат решени в рамките на 3 седмици или ако се влошат, свържете се с Вашия лекар.

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- диария
- гадене

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- сърбеж (пруритус)

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- повръщане
- коремна (абдоминална) болка
- запек
- обрив
- замаяност

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души):

- възпаление на панкреаса поради запушване (обструктивен панкреатит)
- камъни в жлъчния мехур (холелитиаза)
- възпаление на жлъчния мехур (холецистит) или проблеми с панкреаса или жлъчния канал
- сърбящ обрив (уртикария)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

- отклонения в резултатите при изследвания на функцията на черния дроб (хепатоксичност)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Rezdiffra

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява под 30 °C.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Rezdiffra

- Активното вещество е ресметиром.
Всяка филмирана таблетка съдържа:
 - Rezdiffra 60 mg: 60 mg ресметиром
 - Rezdiffra 80 mg: 80 mg ресметиром
 - Rezdiffra 100 mg: 100 mg ресметиром.
- Другите съставки са:
 - *Ядро на таблетката*: микрокристална целулоза, манитол, кроскарамелоза натрий (вижте точка 2 „Rezdiffra съдържа натрий“), колоиден безводен силициев диоксид, магнезиев стеарат.
 - *Филмово покритие*: поли(винилов алкохол), титанов диоксид (E171), макрогол, талк.
 - Rezdiffra 80 mg филмирани таблетки също съдържат жълт железен оксид (E172).
 - Rezdiffra 100 mg филмирани таблетки също съдържат жълт железен оксид (E172) и червен железен оксид (E172).

Как изглежда Rezdiffra и какво съдържа опаковката

Rezdiffra 60 mg филмирани таблетки са бели, овални филмирани таблетки с размер 6,4 mm x 12,2 mm, с означение „P60“ от едната страна и гладки от другата.

Rezdiffra 80 mg филмирани таблетки са жълти, овални филмирани таблетки с размер 7,1 mm x 13,5 mm, с означение „P80“ от едната страна и гладки от другата страна.

Rezdiffra 100 mg филмирани таблетки са бежови до розови, овални филмирани таблетки с размер 7,6 mm x 14,6 mm, с означение „P100“ от едната страна и гладки от другата.

Rezdiffra филмирани таблетки са опаковани в блистери от PVC/PCTFE, запечатани с алуминиево фолио.

Вид опаковка

28 филмирани таблетки

Притежател на разрешението за употреба

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Дъблин
D06 H685
Ирландия

Производител

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Това лекарство е разрешено за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за лекарството се очакват допълнителни данни. Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството поне веднъж годишно и тази листовка съответно ще се актуализира.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.