

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rezdiffra 60 mg potahované tablety
Rezdiffra 80 mg potahované tablety
Rezdiffra 100 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Rezdiffra 60 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 60 mg resmetiromu.

Rezdiffra 80 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 80 mg resmetiromu.

Rezdiffra 100 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 100 mg resmetiromu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Rezdiffra 60 mg potahované tablety

Bílé oválné potahované tablety s vyraženým označením „P60“ na jedné straně a hladké na druhé straně. Přibližné rozměry tablet 6,4 mm x 12,2 mm.

Rezdiffra 80 mg potahované tablety

Žluté oválné potahované tablety s vyraženým označením „P80“ na jedné straně a hladké na druhé straně. Přibližné rozměry tablet 7,1 mm x 13,5 mm.

Rezdiffra 100 mg potahované tablety

Béžové až narůžovělé oválné potahované tablety s vyraženým označením „P100“ na jedné straně a hladké na druhé straně. Přibližné rozměry tablet 7,6 mm x 14,6 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Přípravek Rezdiffra je indikován ve spojení s dietou a cvičením k léčbě dospělých s necirhotickou steatohepatitidou asociovanou s metabolickou dysfunkcí (MASH; *metabolic dysfunction-associated steatohepatitis*) se středně pokročilou až pokročilou jaterní fibrózou (stadium fibrózy F2 až F3).

4.2. Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávkování je založeno na tělesné hmotnosti pacienta (viz bod 5.2):

- U pacientů s tělesnou hmotností < 100 kg je doporučená dávka 80 mg perorálně jednou denně.
- U pacientů s tělesnou hmotností ≥ 100 kg je doporučená dávka 100 mg perorálně jednou denně.

Vynechané nebo opožděné dávky

Pokud pacient dávku resmetiromu vynechá, je třeba užít další dávku v naplánovaném čase. Pacient nemá zdvojnásobovat dávku za účelem nahrazení vynechané dávky.

Inhibitory CYP2C8

Souběžné užívání resmetiromu se silnými inhibitory CYP2C8 (např. gemfibrozilem) se nedoporučuje. Pokud se resmetirom užívá souběžně se středně silným inhibitorem CYP2C8 (např. klopidoogrelem, deferiasiroxem, teriflunomidem), dávka resmetiromu má být snížena ze 100 mg na 80 mg u pacientů s tělesnou hmotností ≥ 100 kg, a z 80 mg na 60 mg u pacientů s tělesnou hmotností < 100 kg (viz bod 4.5).

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce jater

- *Lehká porucha funkce jater*

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (třída A dle Childa a Pugh) není úprava dávky nutná. Bezpečnost a účinnost u cirhózy třídy A dle Childa a Pugh nebyly prokázány (viz bod 5.2).

- *Středně těžká nebo těžká porucha funkce jater*

U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater byla pozorována zvýšená expozice ($C_{\max}$ a AUC) resmetiromu. Resmetirom se nemá používat u pacientů se středně těžkou nebo těžkou (třída B nebo C dle Childa a Pugh) poruchou funkce jater (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

- *Lehká porucha funkce ledvin (eGFR 60 až 89 ml/min), středně těžká porucha funkce ledvin (eGFR 30 až 59 ml/min) a těžká porucha funkce ledvin (eGFR 15 až 29 ml/min)*

U pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin se nedoporučuje upravovat dávku resmetiromu. U středně těžké nebo těžké poruchy funkce ledvin odpovídá zvýšení expozice očekávané variabilitě expozice (viz bod 5.2).

Starší osoby

U pacientů ve věku ≥ 65 let se úprava dávky nevyžaduje (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost resmetiromu u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání.

Resmetirom lze užívat s jídlem nebo bez jídla (viz bod 5.2).

4.3. Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Příhody spojené se žlučníkem

V klinických studiích byla u pacientů léčených resmetiromem pozorována cholecystitida častěji než u pacientů, kterým bylo podáváno placebo. V případě podezření na cholelitiázu jsou indikována diagnostická vyšetření žlučníku a vhodné klinické sledování.

Použití u jiných onemocnění jater

Resmetirom nebyl studován u pacientů s jiným základním onemocněním jater. Resmetirom je třeba používat s opatrností u pacientů s MASH, kteří mají další základní onemocnění jater, jako jsou autoimunitní onemocnění jater nebo aktivní virová hepatitida. U pacientů s onemocněním jater souvisejícím s alkoholem je třeba resmetirom používat s opatrností.

Jaterní enzymy

V průběhu léčby pravidelně provádějte kontrolu jaterních enzymů. V případě podezření na hepatotoxicitu přerušete léčbu resmetiromem a nadále sledujte biochemické hodnoty jater.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Resmetirom je částečně metabolizován enzymem CYP2C8.

Účinky jiných léčivých přípravků na resmetirom

Inhibitory CYP2C8

Klopidogrel, středně silný inhibitor CYP2C8, zvýšil u zdravých dospělých subjektů expozici resmetiromu (1,3násobně u C_{max} a 1,7násobně u AUC). Při souběžném užívání se středně silnými inhibitory CYP2C8 se doporučuje úprava dávky resmetiromu. Vzhledem k tomu, že se u silných inhibitorů (např. gemfibrozilu) očekává větší nárůst expozice, jejich používání se nedoporučuje (viz bod 4.2).

Účinky resmetiromu na jiné léčivé přípravky

Inhibitory HMG-CoA reductázy (statiny)

Účinek resmetiromu na farmakokinetiku statinů (tj. simvastatinu, rosuvastatinu, pravastatinu a atorvastatinu) byl hodnocen ve studiích u zdravých subjektů:

- Simvastatin: hodnota AUC se zvýšila o 1,7násobek a hodnota $C_{\max}$ o 1,4násobek po jedné dávce simvastatinu 20 mg v kombinaci s resmetiromem (100 mg/den).
- Rosuvastatin: hodnota AUC se zvýšila o 1,4násobek a hodnota $C_{\max}$ o 1,8násobek po jedné dávce rosuvastatinu 20 mg v kombinaci s resmetiromem (100 mg/den).
- Pravastatin: hodnota AUC se zvýšila o 1,4násobek a hodnota $C_{\max}$ o 1,3násobek po jedné dávce pravastatinu 40 mg v kombinaci s resmetiromem (100 mg/den).
- Atorvastatin: hodnota AUC se zvýšila o 1,4násobek a hodnota $C_{\max}$ zůstala beze změny po jedné dávce atorvastatinu 20 mg v kombinaci s resmetiromem (100 mg/den).

Dávku rosuvastatinu a simvastatinu je třeba omezit na denní dávku 20 mg a dávku pravastatinu a atorvastatinu je třeba omezit na denní dávku 40 mg.

Substráty CYP2C8

Resmetirom je substrát a mírný inhibitor CYP2C8. V klinické studii se zdravými subjekty vedlo souběžné podání jedné perorální dávky pioglitazonu (15 mg), středně citlivého substrátu CYP2C8, s resmetiromem (100 mg/den) k 1,5násobnému zvýšení hodnoty AUC pioglitazonu bez změny hodnoty $C_{\max}$.

Ačkoli úprava dávky není nutná, doporučuje se klinické monitorování, pokud se resmetirom užívá s určitými substráty CYP2C8, u nichž může malé zvýšení expozice vést k závažným nežádoucím účinkům nebo k nežádoucím účinkům souvisejícím s dávkou.

Inhibitory OATP1B1, OATP1B3 a BCRP

Při souběžném užívání s cyklosporinem (inhibitorem OATP1B1, OATP1B3 a BCRP) nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice resmetiromu.

Warfarin

U zdravých subjektů se stabilní hodnotou INR mělo podávání resmetiromu (100 mg/den) po dobu několika dnů minimální vliv na hodnoty AUC a $C_{\max}$ R- a S-warfarinu. Úprava dávky není nutná.

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání resmetiromu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3).

Podávání resmetiromu v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se resmetirom a/nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit.

Na základě posouzení přínosu kojení pro dítě a přínosu léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo nepodávat resmetirom.

Fertilita

U lidí nejsou k dispozici žádné klinické údaje o fertilitě. Studie u zvířat nenaznačují žádné přímé ani nepřímé účinky na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Resmetirom nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8. Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou průjem, nauzea a pruritus.

Průjem se obvykle objevil při zahájení léčby, byl mírný až středně závažný a spontánně odezněl v průměru za 2 až 3 týdny. Medián doby do úplného odeznění průjmu byl 3 až 4 týdny. Nauzea se objevovala na počátku léčby a byla mírná až středně závažná, častěji se vyskytovala u žen.

Mezi další vzácné příhody patřily cholecystitida a kopřivka.

Nejčastějším důvodem ukončení léčby u všech věkových skupin bylo vysazení přípravku z vůle subjektu.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Není-li uvedeno jinak, frekvence nežádoucích účinků v tabulce 1 jsou založeny na frekvencích nežádoucích příhod ze všech příčin zjištěných u pacientů, kteří byli randomizováni do dvojité zaslepených léčebných ramen klinických studií fáze 3 (MAESTRO-NASH a MAESTRO-NAFLD-1).

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů MedDRA a frekvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Seznam nežádoucích účinků ve studiích MAESTRO-NASH a MAESTRO-NAFLD-1

Třída orgánového systému	Frekvence: Nežádoucí účinky
Poruchy nervového systému	Méně časté: závrať
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté: průjem, nauzea Méně časté: bolest břicha, zácpa, zvracení Vzácné: obstrukční pankreatitida ²
Poruchy jater a žlučových cest	Vzácné: cholecystitida ^{1,2} , cholelitiáza Není známo: hepatotoxicita
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté: pruritus Méně časté: vyrážka Vzácné: kopřivka

¹ Termín „cholecystitida“ zahrnuje preferované termíny žlučové kameny, žlučová kolika, dilatace žlučových cest, cholecystitida, akutní cholecystitida, chronická cholecystitida a cholangitida.

² V léčebných ramenech byla v porovnání s placebem pozorována vyšší incidence cholecystitidy a obstrukční pankreatitidy (žlučových kamenů). Incidence upravená podle expozice (EAIR; *Exposure Adjusted Incidence Rates*) u těchto příhod však byla ve všech léčebných ramenech nižší než 1 na 100 pacientoroků (PY).

Popis vybraných nežádoucích účinků

Zvýšení hladiny jaterních enzymů

V prvních čtyřech týdnech po zahájení léčby resmetiromem bylo pozorováno mírné zvýšení průměrné hladiny alaninaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST). Toto zvýšení bylo častější u pacientů, kteří byli souběžně léčeni statiny. V obou ramenech s různými dávkami resmetiromu bylo průměrné zvýšení hodnot ALT a AST po 4 týdnech od zahájení léčby nižší než 1,5násobek výchozí hodnoty. Tyto hodnoty se vrátily k výchozímu stavu přibližně za 8 týdnů po zahájení léčby.

Vyšetření funkce štítné žlázy

U pacientů byl po 12 měsících zaznamenán pokles hladiny volného prohormonu T4 (FT4) průměrně o 2 % v případě podávání placeba, o 13 % v případě podávání resmetiromu 80 mg jednou denně, a o 17 % v případě podávání resmetiromu 100 mg jednou denně, s minimálními změnami aktivního hormonu T3 nebo TSH. S poklesem FT4 nejsou spojeny žádné klinické nálezy.

Jiné zvláštní skupiny pacientů

Starší osoby

Z 1 794 pacientů s MASH v klinických studiích resmetiromu, kterým byla podávána doporučená dávka (80 mg nebo 100 mg), bylo 440 (25 %) pacientů ve věku 65 let nebo starších a 54 (3 %) pacientů ve věku 75 let nebo starších. Míra vysazení u starších pacientů ve věku ≥ 65 let ve studii MAESTRO-NASH byla při dávce 100 mg vyšší než při dávce 80 mg.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.**

4.9. Předávkování

V klinických studiích u zdravých subjektů činila nejvyšší testovaná dávka resmetiromu 200 mg jednou denně po dobu až 14 dnů, aniž by byly hlášeny jakékoli další nežádoucí účinky.

Dojde-li k předávkování, je třeba pacienta sledovat s ohledem na známky nebo příznaky nežádoucích účinků (viz bod 4.8) a podle potřeby mu poskytnout podpůrnou léčbu.

Je nepravděpodobné, že by léčivý přípravek byl odstranitelný hemodialýzou, z důvodu vysoké vazby na bílkoviny (viz bod 5.2).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k terapii onemocnění jater a žlučových cest, léčiva k terapii onemocnění jater, ATC kód: A05BA11.

Mechanismus účinku

Resmetirom je játry řízený parciální agonista receptoru beta pro hormony štítné žlázy (THR- β). Resmetirom vyvolal 83,8 % maximální odpovědi ve srovnání s trijodthyroninem (T3), s hodnotou EC₅₀ 0,21 μ M ve funkčním *in vitro* testu aktivace THR- β . Stejný funkční test agonismu vůči receptoru alfa pro hormony štítné žlázy (THR- α) prokázal 48,6% účinnost resmetiromu ve srovnání s T3,

s hodnotou EC_{50} 3,74 μ M. THR- β je převládající forma THR v játrech. Stimulace THR- β v játrech zlepšuje mitochondriální funkci a metabolismus lipidů a zvyšuje β -oxidaci mastných kyselin, čímž snižuje lipotoxický jaterní tuk a zmírňuje zánět a jaterní fibrózu. Agonismus resmetiromu vůči receptoru THR- β řízený játry je obzvláště důležitý v léčbě MASH a vede k minimální necílové aktivitě na receptoru THR- α ve tkáních, jako je srdce a kosti.

Farmakodynamické účinky

Obsah tuku v játrech

Resmetirom snižuje obsah tuku v játrech měřený magnetickou rezonancí s hodnocením protonové denzity tukové frakce (MRI-PDFF; *magnetic resonance imaging-proton density fat fraction*) nebo na základě parametru sledované atenuace (CAP; *controlled attenuation parameter*) přístrojem FibroScan. Snižování obsahu tuku v játrech měřeného metodou MRI-PDFF bylo pozorováno v 16. týdnu (první hodnocení) a 52. týdnu léčby. Snižování obsahu tuku v játrech měřeného metodou CAP bylo pozorováno v 52. týdnu léčby.

Snížení hladiny lipidů

Resmetirom snižuje krevní hladinu cholesterolu s nízkou hustotou lipoproteinů (LDL cholesterol), apolipoproteinu B, lipoproteinu (a) a triacylglycerolů. Snižování všech cílových parametrů lipidů bylo pozorováno nejprve po 4 týdnech (první hodnocení) a přetrvávalo ve 24. až 52. týdnu léčby.

Prohormon FT4

Při prvním hodnocení po 4 týdnech léčby byly pozorovány snížené koncentrace prohormonu FT4. Obdobné snížení hladiny FT4 bylo pozorováno během léčby.

Globulin vázající pohlavní hormony (SHBG)

Resmetirom zvýšil koncentrace globulinu vázajícího pohlavní hormony (SHBG; *sex hormone binding globulin*) při prvním hodnocení po 4 týdnech léčby a při dlouhodobější léčbě. V 52. týdnu se jeho koncentrace oproti výchozímu stavu zvýšila o 145 % (95% CI: 128, 160 %) pro dávku 80 mg, o 205 % (95% CI: 182, 229 %) pro dávku 100 mg, a o -0,4 % (95% CI: -4, 2 %) u placeba. V souvislosti se zvýšením hladiny SHBG nebyly zjištěny žádné nežádoucí účinky.

Elektrofyzilogie srdce

Resmetirom v dávce 200 mg podávané po dobu 7 dnů ve studii u zdravých subjektů neprodloužil interval QT, interval PR, interval QRS, ani neovlivnil srdeční frekvenci.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost resmetiromu byla hodnocena v jedné multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované klinické studii u pacientů s MASH s jaterní fibrózou (MAESTRO-NASH). 54měsíční fáze studie MAESTRO-NASH, která hodnotí výsledky léčby, stále probíhá. Dvěma primárními cílovými parametry 52týdenní analýzy byly účinky resmetiromu ve srovnání s placebem na: 1) procento pacientů s ústupem NASH (rozšíření hepatocytů 0, zánět 0,1) spojeným s alespoň dvoubodovým snížením skóre aktivity NAFLD (NAS) a bez zhoršení fibrózy podle jaterní biopsie, a 2) histologické zlepšení oproti výchozímu stavu prokázané alespoň jednobodovým zlepšením fibrózy (systém sítě klinického výzkumu NASH; *NASH Clinical Research Network [CRN] system*) podle jaterní biopsie bez zhoršení NAS (celkem tři složky NAS: rozšíření hepatocytů, zánět a steatóza).

Do studie MAESTRO-NASH byli zařazeni pacienti s metabolickými rizikovými faktory, jejichž výchozí nebo nedávná biopsie jater prokázala onemocnění NASH se skóre NAS nejméně 4 a stadiem fibrózy 2 nebo 3.

52týdenní hodnocení zahrnovalo 917 pacientů s fibrózou stadia F2 nebo F3, kterým byl jednou denně podáván resmetirom 80 mg (n = 306), resmetirom 100 mg (n = 308) nebo placebo (n = 303). Terapii doplňovalo poradenství v oblasti životního stylu, stravování a cvičení. Pacienti užívali stabilní dávky

léčivých přípravků určených k léčbě diabetu, dyslipidémie a hypertenze. Pacienti byli stratifikováni podle výchozího stavu diabetu 2. typu (přítomný/nepřítomný) a stupně fibrózy.

Demografické údaje a výchozí charakteristiky onemocnění byly mezi jednotlivými léčebnými rameny vyrovnané. Průměrný (SD) věk na začátku studie byl 57 (11) let. Celkem 25 % pacientů bylo starších 65 let a 2 % pacientů bylo ve věku 75 let nebo starších. Celkově 56 % pacientů tvořily ženy, etnický původ byl z 21 % hispánský a rasy zahrnovaly z 89 % bělochy, 3 % ostatní rasy, 3 % Asijce a 2 % černocho. Průměrný index BMI byl 36 (7) a průměrná tělesná hmotnost byla 101 (23) kg. Výchozí charakteristiky onemocnění a komorbidit jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 2: Výchozí charakteristiky onemocnění a komorbidit u pacientů s fibrózou stadia F2 a F3 zařazených do studie MAESTRO-NASH

	Celkem (n = 917)
Diabetes 2. typu, n (%)	614 (67)
Hypertenze, n (%)	715 (78)
Dyslipidémie, n (%)	652 (71)
Užívání statinů, n (%)	441 (48)
Užívání tyroxinu, n (%)	124 (14)
FibroScan VCTE (kPa), medián (Q1, Q3)	12 (10, 15)
FibroScan CAP (dB/m), medián (Q1, Q3)	350 (321, 378)
MRI-PDFF (%), medián (Q1, Q3)	17 (13, 22)
Stadium fibrózy	
F2, n (%)	319 (35)
F3, n (%)	583 (64)
NAS při screeningu ≥ 5 , n (%)	770 (84)
Skóre ELF (n = 905), medián (Q1, Q3)	9,7 (9,2; 10,4)
Index FIB-4 (n = 915), medián (Q1, Q3)	1,3 (1,0; 1,8)

Pozn.: Pacienti, kteří byli na začátku studie přehodnoceni na stadium F4, byli pro účely stratifikace a analýzy hodnoceni jako stadium F3 a jsou zahrnuti do součtů F3.

Dávky 80 mg a 100 mg resmetiromu dosáhly obou primárních cílových parametrů, přičemž došlo v porovnání s placebem ke statisticky významnému zlepšení v ústupu NASH a zlepšení fibrózy (o 1 stadium) (tabulka 3). Interval spolehlivosti u dalších cílových parametrů studie nebyly kontrolovány pro vícenásobná stanovení. Ústup NASH a zlepšení fibrózy byly konzistentní bez ohledu na věk, pohlaví, stav diabetu a výchozí stadium fibrózy. Ústup NASH a zlepšení fibrózy (kombinované) a zmírnění fibrózy o dvě stadia se při podávání obou dávek resmetiromu ve srovnání s placebem také zlepšily (tabulka 3).

Tabulka 3: Účinek resmetiromu u pacientů s fibrózou stadia F2/F3 na primární cílové parametry biopsie jater v 52. týdnu studie MAESTRO-NASH

Cílový parametr v 52. týdnu	Resmetirom 80 mg (n = 300)	Resmetirom 100 mg (n = 306)	Placebo (n = 300)
Ústup NASH (%)	26	30	10
% rozdíl oproti placebo (95% CI)	16 (11, 22)	21 (15, 26)	
Hodnota p	< 0,0001	< 0,0001	
Zlepšení fibrózy (%)	27	29	17
% rozdíl oproti placebo (95% CI)	9 (4, 15)	12 (6, 18)	
Hodnota p	0,0017	< 0,0001	

Pozn.: Chybějící údaje byly považovány za subjekty, které nereagovaly. Kromě toho bylo vyloučeno 11 pacientů, jejichž biopsie byly z důvodu problémů souvisejících s onemocněním COVID-19 odloženy mimo stanovené období analýzy.

U pacientů léčených resmetiromem ve srovnání s pacienty užívajícími placebo bylo ve 12. týdnu pozorováno snížení hodnot jaterních enzymů oproti výchozím hodnotám a tento pokles pokračoval po dobu jednoho roku (tabulka 4).

Tabulka 4: Průměrná procentuální změna hodnot jaterních enzymů od výchozího stavu do 48. týdne u pacientů s fibrózou stadia F2–F3 – ANCOVA s vícenásobnou imputací na základě placebo (CR) (52. týden – modifikovaná populace s původním léčebným záměrem (intent-to-treat) – F2/F3)

Parametr	Resmetirom 80 mg n = 305	Resmetirom 100 mg n = 308	Placebo n = 303
ALT (% CFB)	-17,2	-22,5	1,0
v porovnání s placebem	-18,2 (-27,0; -9,5)	-23,6 (-32,5; -14,7)	
AST (% CFB)	-13,8	-18,7	3,6
v porovnání s placebem	-17,4 (-25,7; -9,1)	-22,2 (-30,7; -13,8)	
GGT (% CFB)	-21,8	-27,4	5,7
v porovnání s placebem	-27,5 (-36,8; -18,1)	-32,0 (-42,7; -23,4)	

ANCOVA = analýza kovariance; % CFB = procentuální změna od výchozí hodnoty; CI = interval spolehlivosti; CR = referenční hodnota kopie

Poznámka: n = počet pacientů použitých k výpočtu LSM po imputaci (imputace nebyla provedena u pacientů bez výchozích údajů).

Pozn.: Do této analýzy jsou zahrnuti pacienti, kteří měli při zařazení do studie stadium F3 a na začátku studie byli některým z patologů přehodnoceni na stadium F4.

% CFB = procentuální změna od výchozí hodnoty

U řady biomarkerů NASH bylo u pacientů se zvýšenou výchozí hodnotou pozorováno větší zlepšení od výchozího stavu do 52. týdne v případě léčby resmetiromem ve srovnání s pacienty užívajícími placebo, včetně CK-18, skóre ELF, PIIINP, TIMP-1 a kyseliny hyaluronové (HA).

Výsledky sledovaných cílových parametrů zobrazování celkově podpořily primární hodnocení, jak je uvedeno v následující tabulce (tabulka 5).

Tabulka 5: Průměrná změna cílových parametrů zobrazování od výchozího stavu v 52. týdnu u pacientů s fibrózou stadia F2/F3 – ANCOVA s vícenásobnou imputací na základě placeba (CR) (52. týden – modifikovaná populace s původním léčebným záměrem (intent-to-treat) – F2/F3)

Parametr	Resmetirom 80 mg	Resmetirom 100 mg	Placebo
n	294	299	290
FibroScan VCTE (kPa) (CFB) v porovnání s placebem (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) v porovnání s placebem (95% CI)	-36,0 -21,0 (-30,5; -11,6)	-37,1 -22,2 (-31,4; -12,9)	-15,0

ANCOVA = analýza kovariance; CFB = změna od výchozí hodnoty; CI = interval spolehlivosti; CR = referenční hodnota kopie

Poznámka: n = počet pacientů použitých k výpočtu LSM po imputaci (imputace nebyla provedena u pacientů bez výchozích údajů).

Pozn.: Do této analýzy jsou zahrnuti pacienti, kteří měli při zařazení do studie stadium F3 a na začátku studie byli některým z patologů přehodnoceni na stadium F4.

Resmetirom snížil množství lipidových a lipoproteinových částic ve větší míře než placebo (tabulka 6). Ve 24. týdnu resmetirom významně snížil hladinu LDL-C, což je hlavní sekundární cílový parametr studie MAESTRO-NASH, a to u obou hodnocených dávek.

Tabulka 6: Průměrná procentuální změna hladiny LDL-C od výchozího stavu do 52. týdne u pacientů s F2/F3

Parametr	Resmetirom 80 mg	Resmetirom 100 mg	Placebo
n	305	308	303
LDL-C (% CFB) v porovnání s placebem	-13,3 -13,5 (-17,9, -9,5)	-17,6 -17,9 (-22,0, -13,8)	0

Pozn.: Počet pacientů n je založen na celkovém počtu 917 pacientů mínus jeden pacient ze skupiny léčené resmetiromem v dávce 80 mg, u kterého nebyla k dispozici výchozí hladina LDL-C.

Pozn.: Chybějící údaje imputované vícenásobnou imputací na základě placeba (CR)

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s resmetiromem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace při léčbě steatohepatitidy asociované s metabolickou dysfunkcí (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

Podmínečné schválení

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. podmíněného schválení. Znamená to, že jsou očekávány další důkazy o jeho přínosech. Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Při podávání dávky jednou denně je ustáleného stavu obvykle dosaženo do 3 až 6 dnů. Expozice resmetiromu v ustáleném stavu se zvyšuje úměrně dávce v rozmezí dávek 40 mg (0,5násobek nejnížší schválené doporučené dávky) a 100 mg. Expozice resmetiromu se zvyšuje více než úměrně dávce v rozmezí dávek 100 mg a 200 mg (2násobek nejvyšší schválené doporučené dávky) přibližně 5,6krát.

Expozice resmetiromu se při podávání dávky jednou denně zvýšila 1,5násobně až 3násobně, metabolit MGL-3623 se však nehromadí. Odhadovaná systémová expozice resmetiromu v ustáleném stavu u pacientů s MASH odvozená z populačního farmakokinetického (FK) modelu je shrnuta v tabulce 7 níže. Expozice resmetiromu u pacientů s MASH s fibrózou ve stadiu F2 a fibrózou ve stadiu F3 je obdobná.

Tabulka 7: Odhadovaná systémová expozice resmetiromu v ustáleném stavu u pacientů s MASH s fibrózou (stadium F2 a F3)

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

Absorpce

Medián doby do dosažení maximální plazmatické koncentrace ($T_{\max}$) resmetiromu je přibližně 4 hodiny po opakovaných denních dávkách resmetiromu 80 mg nebo 100 mg.

Vliv stravy

Souběžné podávání s jídlem s vysokým obsahem tuků (přibližně 150 kalorií z bílkovin, 250 kalorií ze sacharidů a 500–600 kalorií z tuků) nemělo žádný klinicky významný vliv na perorální biologickou dostupnost resmetiromu. Souběžné podání s jídlem vedlo k 33% poklesu $C_{\max}$, 11% poklesu AUC a zpoždění mediánu $T_{\max}$ přibližně o 2 hodiny ve srovnání s podáním nalačno.

Distribuce

Zdánlivý distribuční objem resmetiromu v ustáleném stavu (V_d/F) úzce souvisí s tělesnou hmotností. U pacientů s MASH ve stadiu fibrózy F2/F3 a s mediánem tělesné hmotnosti 99 kg byl na základě populační farmakokinetické analýzy medián V_d/F v ustáleném stavu 62,8 l. Resmetirom je v plazmě více než z 99 % vázán na bílkoviny.

Biotransformace

Studie *in vitro* prokázaly, že resmetirom je částečně metabolizován enzymem CYP2C8 a je substrátem transportérů včetně OATP1B1, OATP1B3 a BCRP.

Resmetirom má dva hlavní metabolity: kyselinu šťavelovou a MGL-3623. MGL-3623 je přibližně 30krát méně účinný na receptory THR- β než resmetirom. MGL-3623 představoval přibližně 16 % a kyselina šťavelová přibližně 15 % AUC celkové plazmatické koncentrace ve studii látkové bilance při opakovaném perorálním podání s použitím dávky 100 mg resmetiromu ve formě roztoku. MGL-3623 se při opakovaném podávání resmetiromu nehromadí.

Eliminace

Na základě populační farmakokinetické analýzy u pacientů s MASH ve stadiu fibrózy F2/F3 byl medián terminálního plazmatického poločasu ($t_{1/2}$) resmetiromu 4,5 hodiny. Průměrná zdánlivá clearance (CL/F) v ustáleném stavu je 18,6 (64,4 %) l/h.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce jater

U pacientů s dekompenzovanou cirhózou je třeba se použití resmetiromu vyvarovat. Středně těžká až těžká porucha funkce jater (třída B nebo C podle Childa a Pugh) zvyšuje hodnotu $C_{\max}$ a AUC resmetiromu, což může zvyšovat riziko nežádoucích účinků.

Dispozice resmetiromu a jeho metabolitu byla porovnána u pacientů s poruchou funkce jater bez MASH (lehká [n=10], středně těžká [n=10] a těžká [n=3] podle Childa a Pugh) a u subjektů s normální funkcí jater (n=8) po opakovaném podání resmetiromu v dávce 80 mg po dobu 6 dnů.

Ve srovnání se subjekty s normální funkcí jater byl po opakovaném podání dávky 80 mg po dobu 6 dnů procentuální poměr geometrického průměru AUC resmetiromu 115 % u pacientů s lehkou poruchou funkce jater, 303 % u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater, a 2 350 % u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. Procentuální poměr geometrických průměrů pro $C_{\max}$ činil 133 %, 196 % a 919 % (viz bod 4.2).

Dispozice resmetiromu a jeho metabolitu byla porovnána u pacientů s MASH, konkrétně se porovnávaly případy MASH s cirhózou klasifikovanou jako lehká porucha funkce jater (třída A podle Childa a Pugh) a MASH bez cirhózy po opakovaném podání resmetiromu v dávce 100 mg po dobu 6 dnů. U pacientů s MASH s cirhózou s lehkou poruchou funkce jater (třída A podle Childa a Pugh) ve srovnání s pacienty s MASH bez cirhózy se FK dispozice resmetiromu nezměnila. U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (cirhóza třídy A podle Childa a Pugh) se úprava dávky nedoporučuje.

Bezpečnost a účinnost resmetiromu u pacientů s MASH s cirhózou nebyly stanoveny.

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetika resmetiromu a jeho metabolitu MGL-3623 byla hodnocena u subjektů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin. Vylučování ledvinami je méně významnou cestou eliminace. U pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce ledvin byla expozice resmetiromu srovnatelná s expozicí u subjektů s normální funkcí ledvin a nebyla klinicky relevantní. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ($eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) vedlo opakované podávání přípravku k přibližně 1,5násobnému zvýšení AUC a 1,3násobnému zvýšení $C_{\max}$ resmetiromu v porovnání se zdravými kontrolními skupinami. Expozice metabolitu MGL-3623 byla zvýšena v menší míře. Toto zvýšení zůstalo v mezích variability pozorované u obecné populace při podávání doporučené dávky. Důležité je, že pozorované změny expozice nebyly spojeny s klinicky významnými změnami farmakodynamických markerů (včetně hormonů štítné žlázy, lipidů a SHBG) ani s bezpečnostními signály. U pacientů s poruchou funkce ledvin se proto úprava dávky nepovažuje za nutnou (viz bod 4.2).

Jiné zvláštní skupiny pacientů

Farmakokinetika resmetiromu nebyla ovlivněna věkem (< 65 let a ≥ 65 let), pohlavím ani rasou. Vliv etnického původu nebyl hodnocen.

Výsledky populačního FK modelu naznačují rychlejší clearance resmetiromu u pacientů s vyšší tělesnou hmotností (viz bod 4.2). V modelu odpovědi na expozici resmetiromu nebyl identifikován žádný jiný parametr než tělesná hmotnost, který by ovlivnil parametry účinnosti.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií farmakologické bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Karcinogeneze

Ve dvouleté studii na myších CD-1 způsobil resmetirom v dávce 100 mg/kg/den (51násobek maximální doporučené dávky na základě AUC) leiomyom nebo leiomyosarkom v děloze. U myších samic při dávkách do 30 mg/kg/den (14násobek maximální doporučené dávky na základě AUC) ani u myších samců při dávkách do 100 mg/kg/den (35násobek maximální doporučené dávky na základě AUC) nebyly pozorovány žádné tumorigenní účinky.

Ve dvouleté studii na potkanech kmene Sprague-Dawley způsobil resmetirom v dávce 30 mg/kg/den (6,5násobek maximální doporučené dávky na základě AUC) benigní fibroadenom v prsní žláze samců. U potkaních samců při dávkách do 6 mg/kg/den (3,7násobek maximální doporučené dávky na základě AUC) ani u potkaních samic při dávkách do 30 mg/kg/den (3,4násobek maximální doporučené dávky na základě AUC) nebyly pozorovány žádné tumorigenní účinky.

Fertilita, reprodukční a vývojová toxicita

Ve studii fertility a časného embryonálního vývoje u samců a samic potkanů při perorálních dávkách až 30 mg/kg/den (6,9násobek (samci) a 2,6násobek (samice) maximální doporučené dávky na základě AUC) nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky resmetiromu na samčí ani samičí fertilitu, reprodukční orgány, reprodukční funkci ani časný embryonální vývoj.

Během období organogeneze nebyly pozorovány žádné účinky na embryonální a fetální vývoj u březích potkanů léčených perorálně v dávce až 100 mg/kg/den (21násobek maximální doporučené dávky na základě AUC) ani u březích králíků léčených perorálně v dávce až 30 mg/kg/den (2,8násobek maximální doporučené dávky na základě AUC).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrystalická celulóza
Mannitol
Sodná sůl kroskarmelózy
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

Rezdiffra 60 mg potahované tablety

Polyvinylalkohol
Oxid titaničitý (E 171)
Makrogol
Mastek

Rezdiffra 80 mg potahované tablety

Polyvinylalkohol
Oxid titaničitý (E 171)
Makrogol
Mastek
Žlutý oxid železitý (E 172)

Rezdiffra 100 mg potahované tablety
Polyvinylalkohol
Oxid titaničitý (E 171)
Makrogol
Mastek
Žlutý oxid železitý (E 172)
Červený oxid železitý (E 172)

6.2. Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3. Doba použitelnosti

3 roky.

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5. Druh obalu a obsah balení

Přípravek Rezdiffra potahované tablety se dodává v PVC/PCTFE blistrech s hliníkovou krycí fólií.

Balení obsahuje 28 potahovaných tablet.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Dublin
D06 H685
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ
OPATŘENÍ PRO PODMÍNEČNOU REGISTRACI
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v článku 9 nařízení (ES) č. 507/2006, a proto držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předkládá PSUR každých 6 měsíců.

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

**E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO
PODMÍNEČNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU**

Tato registrace byla schválena postupem tzv. podmíněčného schválení, a proto podle čl. 14-a nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

Popis	Termín splnění
Za účelem potvrzení účinnosti a bezpečnosti resmetiromu u dospělých s necirhotickou steatohepatitidou asociovanou s metabolickou dysfunkcí (MASH) se středně pokročilou až pokročilou jaterní fibrózou (stadium fibrózy F2 až F3) předloží držitel rozhodnutí o registraci konečné výsledky studie MGL-3196-11 (MAESTRO-NASH), což je dvojitě zaslepená, randomizovaná, placebem kontrolovaná studie fáze III.	31. března 2029
Za účelem potvrzení účinnosti a bezpečnosti resmetiromu u dospělých s necirhotickou steatohepatitidou asociovanou s metabolickou dysfunkcí (MASH) se středně pokročilou až pokročilou jaterní fibrózou (stadium fibrózy F2 až F3) předloží držitel rozhodnutí o registraci konečné výsledky studie MGL-3196-19 (MAESTRO-NASH OUTCOMES), což je dvojitě zaslepená, randomizovaná, placebem kontrolovaná studie fáze III.	31. března 2028

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Rezdiffra 60 mg potahované tablety
resmetirom

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 60 mg resmetiromu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahovaná tableta
28 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Dublin
D06 H685
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/25/1962/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Rezdiffra 60 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTRY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Rezdiffra 60 mg potahované tablety
resmetirom

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Rezdiffra 80 mg potahované tablety
resmetirom

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 80 mg resmetiromu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahovaná tableta
28 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Dublin
D06 H685
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/25/1962/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Rezdiffra 80 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTRY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Rezdiffra 80 mg potahované tablety
resmetirom

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Rezdiffra 100 mg potahované tablety
resmetirom

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 100 mg resmetiromu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahovaná tableta
28 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Dublin
D06 H685
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/25/1962/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Rezdiffra 100 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTRY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Rezdiffra 100 mg potahované tablety
resmetirom

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Rezdiffra 60 mg potahované tablety Rezdiffra 80 mg potahované tablety Rezdiffra 100 mg potahované tablety resmetirom

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Rezdiffra a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Rezdiffra užívat
3. Jak se přípravek Rezdiffra užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Rezdiffra uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Rezdiffra a k čemu se používá

Přípravek Rezdiffra obsahuje léčivou látku resmetirom.

Rezdiffra je léčivý přípravek, který se používá u dospělých k léčbě steatohepatitidy asociované s metabolickou dysfunkcí (MASH). MASH je jaterní onemocnění, při kterém se v játrech hromadí tuk, což může vést k zánětu a poškození jaterních buněk. Přípravek Rezdiffra se používá u dospělých, u nichž se vyskytl zánět a poškození buněk, což má za následek středně závažné zjizvení jater (fibrózu stadia 2) nebo závažné zjizvení jater (fibrózu stadia 3).

Léčivá látka v přípravku Rezdiffra, resmetirom, působí tak, že se v určitém typu jaterních buněk označovaných jako hepatocyty váže na bílkovinu nazývanou receptor beta pro hormony štítné žlázy (THR-β) a aktivuje ji. U pacientů s MASH receptor THR-β funguje méně. Aktivací receptoru THR-β v játrech resmetirom zvyšuje odbourávání tuku. Výsledkem je snížené množství tuku uloženého v játrech, což může pomoci zmírnit zánět, fibrózu a zlepšit funkci jater.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Rezdiffra užívat

Neužívejte přípravek Rezdiffra

- jestliže jste alergický(á) na resmetirom nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Rezdiffra se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Lékaře informujte, zejména pokud:

- Máte problémy s játry jiné než MASH, jako je infekce jater včetně virové hepatitidy (zánět jater způsobený virovou infekcí) nebo jakékoliv onemocnění jater, které se týká imunitního systému (přirozený obranný systém těla). Patří sem autoimunitní hepatitida (zánět jater způsobený imunitním systémem napadajícím vlastní buňky těla) a primární biliární cholangitida (poškození jater způsobené tím, že imunitní systém napadá žlučové cesty neboli žlučovody, které odvádějí žluč z jater).
- Konzumujete alkoholické nápoje nebo máte poškozená játra v důsledku konzumace alkoholu.
- Máte problémy se žlučníkem, včetně žlučových kamenů (malých kamenů obvykle tvořených cholesterolem, které vznikají ve žlučníku).

Děti a dospívající

Nepodávejte tento léčivý přípravek dětem a dospívajícím ve věku do 18 let. Není známo, zda je přípravek Rezdiffra pro ně bezpečný a účinný.

Další léčivé přípravky a přípravek Rezdiffra

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud užíváte kterýkoli z následujících léčivých přípravků, protože tyto přípravky mohou zvýšit hladinu přípravku Rezdiffra v těle, což může zvýšit riziko nežádoucích účinků přípravku Rezdiffra:

- *klopidogrel* (ke snížení srážlivosti krve),
- *deferasirox* (k odstranění přebytečného železa z těla),
- *gemfibrozil* (ke snížení hladiny tuků v krvi),
- *teriflunomid* (k léčbě roztroušené sklerózy).

Informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud užíváte kterýkoli z následujících léčivých přípravků, protože přípravek Rezdiffra může zvýšit hladiny těchto přípravků v těle, což může zvýšit riziko jejich nežádoucích účinků:

- *atorvastatin*, *pravastatin*, *rosuvastatin*, *simvastatin* (skupina léků označovaných jako statiny ke snížení hladiny cholesterolu),
- *pioglitazon* (nebo jiné tzv. substráty CYP2C8, což je skupina léčivých přípravků k léčbě diabetu).

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Přípravek Rezdiffra nebyl zkoumán u těhotných žen. Přípravek Rezdiffra se nedoporučuje užívat během těhotenství.

Není známo, zda se přípravek Rezdiffra může vylučovat do mateřského mléka a ovlivňovat dítě. Lékař Vám pomůže se rozhodnout, zda přestat kojit, nebo zda přestat užívat přípravek Rezdiffra, a to na základě zvážení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti přípravku Rezdiffra pro matku.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Tento léčivý přípravek nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Rezdiffra obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Rezdiffra užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Jaké množství užívat

Přípravek Rezdiffra je k dispozici ve formě tablet, které se užívají ústy, a lze je užívat s jídlem nebo bez něj. Dávka přípravku Rezdiffra vychází z Vaší tělesné hmotnosti. Pro pacienty s tělesnou hmotností:

- méně než 100 kg je doporučená dávka 80 mg užívaná jednou denně;
- 100 kg nebo více je doporučená dávka 100 mg užívaná jednou denně.

Lékař může upravit dávku v závislosti na funkci jater a na tom, zda užíváte určité léčivé přípravky (viz bod „Další léčivé přípravky a přípravek Rezdiffra“).

Jestliže jste užil(a) více přípravku Rezdiffra, než jste měl(a)

Informujte svého lékaře, jestliže jste užil(a) nebo si myslíte, že jste užil(a) příliš mnoho přípravku Rezdiffra.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Rezdiffra

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Další dávku přípravku užíjte v obvyklý čas.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Rezdiffra

Nepřestávejte přípravek Rezdiffra užívat bez předchozí rady s lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Při zahájení užívání přípravku Rezdiffra se u Vás může objevit pocit na zvracení a průjem. Tyto nežádoucí účinky jsou obvykle mírné a často vymizí samy za méně než tři týdny. Pokud tyto potíže do tří týdnů nevymizí nebo se zhorší, obraťte se na svého lékaře.

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 osobu z 10):

- průjem,
- pocit na zvracení.

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10):

- svědění (pruritus).

Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100):

- zvracení,
- bolest břicha,
- zácpa,
- vyrážka,
- závrať.

Vzácné (mohou postihnout až 1 osobu z 1 000):

- zánět slinivky břišní v důsledku překážky (neprůchodnosti) (obstrukční pankreatitida),
- žlučové kameny (cholelitiáza),
- zánět žlučníku (cholecystitida) nebo problémy se slinivkou břišní nebo žlučovodem,
- svědivá vyrážka (kopřivka).

Není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit):

- abnormální jaterní funkční testy (hepatotoxicita).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Rezdiffra uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru za zkratkou EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Rezdiffra obsahuje

- Léčivou látkou je resmetirom.
Jedna potahovaná tableta obsahuje:
 - Rezdiffra 60 mg: 60 mg resmetiromu.
 - Rezdiffra 80 mg: 80 mg resmetiromu.
 - Rezdiffra 100 mg: 100 mg resmetiromu.
- Dalšími složkami jsou:
 - *Jádro tablety*: mikrokrystalická celulóza, mannitol, sodná sůl kroskarmelózy (viz bod 2 „Přípravek Rezdiffra obsahuje sodík“), koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesiumstearát.
 - *Potahová vrstva tablety*: polyvinylalkohol, oxid titaničitý (E 171), makrogol, mastek.
 - Přípravek Rezdiffra 80 mg potahované tablety obsahuje rovněž žlutý oxid železitý (E 172).
 - Přípravek Rezdiffra 100 mg potahované tablety obsahuje rovněž žlutý oxid železitý (E 172) a červený oxid železitý (E 172).

Jak přípravek Rezdiffra vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Rezdiffra 60 mg potahované tablety jsou bílé oválné potahované tablety o rozměrech 6,4 mm x 12,2 mm, s označením „P60“ na jedné straně a hladké na druhé straně.

Přípravek Rezdiffra 80 mg potahované tablety jsou žluté oválné potahované tablety o rozměrech 7,1 mm x 13,5 mm, s označením „P80“ na jedné straně a hladké na druhé straně.

Přípravek Rezdiffra 100 mg potahované tablety jsou béžové až narůžovělé oválné potahované tablety o rozměrech 7,6 mm x 14,6 mm, s označením „P100“ na jedné straně a hladké na druhé straně.

Přípravek Rezdiffra potahované tablety je balen v blistrech z PVC/PCTFE s hliníkovou krycí fólií.

Velikost balení

28 potahovaných tablet.

Držitel rozhodnutí o registraci

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Dublin
D06 H685
Irsko

Výrobce

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Tomuto léčivému přípravku bylo uděleno tzv. podmíněčné schválení. Znamená to, že informace o tomto přípravku budou přibývat. Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <https://www.ema.europa.eu>.