

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rezdiffra 60 mg, comprimidos recubiertos con película
Rezdiffra 80 mg, comprimidos recubiertos con película
Rezdiffra 100 mg, comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Rezdiffra 60 mg, comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 60 mg de resmetirom.

Rezdiffra 80 mg, comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 80 mg de resmetirom.

Rezdiffra 100 mg, comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de resmetirom.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Rezdiffra 60 mg, comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película ovalados, de color blanco, con la inscripción «P60» en una cara y lisos en la otra cara. Dimensiones aproximadas del comprimido: 6,4 mm x 12,2 mm.

Rezdiffra 80 mg, comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película ovalados, de color amarillo, con la inscripción «P80» en una cara y lisos en la otra cara. Dimensiones aproximadas del comprimido: 7,1 mm x 13,5 mm.

Rezdiffra 100 mg, comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película ovalados, de color beige a rosado, con la inscripción «P100» en una cara y lisos en la otra cara. Dimensiones aproximadas del comprimido: 7,6 mm x 14,6 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Rezdiffra está indicado, en combinación con la dieta y el ejercicio, para el tratamiento de adultos con esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH, por sus siglas en inglés) no cirrótica con fibrosis hepática de moderada a avanzada (estadios de fibrosis F2 a F3).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La posología se basa en el peso corporal del paciente (ver sección 5.2):

- Para los pacientes que pesen < 100 kg, la dosis recomendada es de 80 mg por vía oral una vez al día.
- Para pacientes con un peso $\geq$ 100 kg, la dosis recomendada es de 100 mg administrados por vía oral una vez al día.

Dosis olvidadas o retrasadas

Si se olvida una dosis de resmetirom, el paciente deberá tomar la siguiente dosis a la hora programada. No debe tomarse una dosis doble para compensar la dosis perdida.

Inhibidores del CYP2C8

No se recomienda el uso concomitante de resmetirom con inhibidores potentes de CYP2C8 (por ejemplo, gemfibrozilo). Si se utiliza resmetirom de forma concomitante con un inhibidor moderado de CYP2C8 (p. ej., clopidogrel, deferasirox, teriflunomida), la dosis de resmetirom debe reducirse de 100 mg a 80 mg en pacientes que pesen $\geq$ 100 kg y de 80 mg a 60 mg en pacientes que pesen < 100 kg (ver sección 4.5).

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

- *Insuficiencia hepática leve*

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh). No se ha demostrado la seguridad y la eficacia en la cirrosis A de Child-Pugh (ver sección 5.2).

- *Insuficiencia hepática moderada o grave*

Se ha observado un aumento de la exposición ($C_{\text{máx}}$ y AUC) de resmetirom en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. El resmetirom no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (clase B o C de Child-Pugh) (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

- *Insuficiencia renal leve (TFGe 60 a 89 ml/min), insuficiencia renal moderada (TFGe 30 a 59 ml/min) e insuficiencia renal grave (TFGe 15 a 29 ml/min)*

No se recomienda ajustar la dosis de resmetirom en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. En la insuficiencia renal moderada o grave, el aumento de la exposición se encuentra dentro de la variabilidad esperada de la exposición (ver sección 5.2).

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de $\geq$ 65 años de edad (ver sección 5.2).

Población pediátrica

Aún no se ha establecido la seguridad y la eficacia del resmetirom en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía oral.

El resmetirom puede tomarse con o sin alimentos (véase sección 5.2).

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Episodios de vesícula biliar

En los estudios clínicos, la colecistitis se observó con mayor frecuencia en los pacientes tratados con resmetirom que en los pacientes tratados con placebo. Si se sospecha colelitiasis, están indicados los estudios diagnósticos de la vesícula biliar y el seguimiento clínico adecuado.

Uso en otras enfermedades hepáticas

No se ha estudiado el uso del resmetirom en pacientes con otras enfermedades hepáticas subyacentes. El resmetirom debe utilizarse con precaución en pacientes con MASH que presenten otras enfermedades hepáticas subyacentes, como enfermedades hepáticas autoinmunitarias o hepatitis vírica activa. El resmetirom debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad hepática relacionada con el alcohol.

Enzimas hepáticas

Realice controles periódicos de las enzimas hepáticas durante el tratamiento. Si se sospecha que hay hepatotoxicidad, interrumpir el tratamiento con resmetirom y seguir supervisando la química del hígado.

Contenido en sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, esto es, esencialmente «exento de sodio».

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El resmetirom se metaboliza parcialmente por CYP2C8.

Efectos de otros medicamentos sobre el resmetirom

Inhibidores del CYP2C8

El clopidogrel, un inhibidor moderado del CYP2C8, aumentó la exposición al resmetirom (1,3 veces en la $C_{máx}$ y 1,7 veces en el AUC) en personas adultas sanas. Se recomienda ajustar la dosis de resmetirom cuando se utilice simultáneamente con inhibidores moderados del CYP2C8. Dado que se

esperan mayores aumentos con inhibidores fuertes (por ejemplo, gemfibrozil), no se recomienda su uso (véase sección 4.2).

Efectos del resmetirom sobre otros medicamentos

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas)

El efecto del resmetirom sobre la farmacocinética de las estatinas (es decir, simvastatina, rosuvastatina, pravastatina y atorvastatina) se evaluó en estudios realizados en personas sanas:

- Simvastatina: El AUC aumentó 1,7 veces y la $C_{\text{máx}}$ 1,4 veces tras una dosis única de 20 mg de simvastatina con resmetirom (100 mg/día).
- Rosuvastatina: El AUC aumentó 1,4 veces y la $C_{\text{máx}}$ 1,8 veces tras una dosis única de 20 mg de rosuvastatina con resmetirom (100 mg/día).
- Pravastatina: El AUC aumentó 1,4 veces y la $C_{\text{máx}}$ 1,3 veces tras una dosis única de 40 mg de pravastatina con resmetirom (100 mg/día).
- Atorvastatina: El AUC aumentó 1,4 veces sin cambios en la $C_{\text{máx}}$ tras una dosis única de 20 mg de atorvastatina con resmetirom (100 mg/día).

La dosis de rosuvastatina y simvastatina debe limitarse a una dosis diaria de 20 mg y la dosis de pravastatina y atorvastatina debe limitarse a una dosis diaria de 40 mg.

Sustratos del CYP2C8

El resmetirom es un sustrato e inhibidor leve del CYP2C8. En un estudio clínico en personas sanas, la administración conjunta de una dosis oral única de pioglitazona (15 mg), un sustrato de CYP2C8 moderadamente sensible, con resmetirom (100 mg/día) dio lugar a un aumento de 1,5 veces el AUC de la pioglitazona, sin cambios en la $C_{\text{máx}}$.

Aunque no es necesario ajustar la dosis, se recomienda realizar un seguimiento clínico cuando se utiliza resmetirom con determinados sustratos de CYP2C8 para los que un pequeño aumento de la exposición puede dar lugar a reacciones adversas graves o relacionadas con la dosis.

Inhibidores de OATP1B1, OATP1B3 e inhibidores de la BCRP

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética del resmetirom cuando se utilizó de forma concomitante con ciclosporina (un inhibidor de OATP1B1/1B3 y de la BCRP).

Warfarina

En personas sanas con INR estable, la administración de resmetirom (100 mg/día) durante varios días tuvo un efecto mínimo sobre el AUC y la $C_{\text{máx}}$ de warfarina R y S. No es necesario ajustar la dosis.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos relativos al uso de resmetirom en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de resmetirom durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si el resmetirom o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con resmetirom tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se dispone de datos de fertilidad en seres humanos. Los estudios con animales no indican ningún efecto directo o indirecto sobre la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia del resmetirom sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son la diarrea, las náuseas y el prurito.

La diarrea se produjo normalmente al inicio del tratamiento, fue de leve a moderada y de resolución espontánea, y se resolvió por término medio en 2 a 3 semanas. La mediana del tiempo hasta la resolución completa de la diarrea fue de 3 a 4 semanas. Las náuseas se produjeron al inicio del tratamiento y fueron de leves a moderadas, con mayor frecuencia en pacientes femeninos.

Otros acontecimientos raros fueron la colecistitis y la urticaria.

El motivo más frecuente para la interrupción del tratamiento en todos los grupos de edad fue la retirada por la persona.

Tabla de reacciones adversas

A menos que se indique lo contrario, las frecuencias de reacciones adversas en la Tabla 1 se basan en las frecuencias de acontecimientos adversos de todas las causas identificadas en pacientes aleatorizados a los grupos de tratamiento doble ciego de los estudios clínicos de fase 3 (MAESTRO-NASH y MAESTRO-NAFLD-1).

Las reacciones adversas se enumeran de acuerdo con el sistema de clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y la convención de frecuencias siguiente: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$); muy raras ($< 1/10\,000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden descendente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencias.

Tabla 1: Lista de reacciones adversas en MAESTRO-NASH y MAESTRO-NAFLD-1

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia: Reacciones adversas
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes: Mareo
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes: Diarrea, náuseas Poco frecuentes: Dolor abdominal, estreñimiento, vómitos Raras: Pancreatitis obstructiva ²
Trastornos hepato biliares	Raras: Colecistitis ^{1,2} , colelitiasis Frecuencia no conocida: Hepatotoxicidad
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Común: Prurito Poco frecuentes: Erupción cutánea Raras: Urticaria

¹ El término «colecistitis» incluye los términos preferentes de piedra de conducto biliar, cólico biliar, dilatación biliar, colecistitis, colecistitis aguda, colecistitis crónica y colangitis.

² Se observó una mayor incidencia de colecistitis y pancreatitis obstructiva (cálculos biliares) en los grupos de tratamiento en comparación con el placebo. Sin embargo, las tasas de incidencia ajustadas por exposición (EAIR) de estos acontecimientos fueron inferiores a 1 por cada 100 pacientes-año (PY) en todos los grupos de tratamiento.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Elevaciones de las enzimas hepáticas

En las primeras 4 semanas después del inicio del tratamiento con resmetirom se observaron aumentos leves de los niveles medios de alanina aminotransferasa (ALT) y de aspartato aminotransferasa (AST). Estas elevaciones fueron más frecuentes en los pacientes que recibieron tratamiento concomitante con estatinas. En ambos grupos de dosis de resmetirom, la elevación media de los valores de ALT y AST fue inferior a 1,5 veces el valor basal a las 4 semanas del inicio del tratamiento. Estos valores volvieron a la base de referencia alrededor de 8 semanas después del inicio del tratamiento.

Pruebas de la función tiroidea

Se observó una disminución media de los niveles de T4 (FT4) sin prohormona del 2 %, 13 % y 17 % a los 12 meses en los pacientes tratados con placebo, con resmetirom 80 mg una vez al día y con resmetirom 100 mg una vez al día, respectivamente, con cambios mínimos en la hormona activa T3 o en la TSH. No se observaron hallazgos clínicos asociados a disminuciones de FT4.

Otras poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

De los 1 794 pacientes con MASH en estudios clínicos de resmetirom que recibieron la dosis recomendada (80 mg o 100 mg), 440 (25 %) tenían 65 años o más y 54 (3 %) tenían 75 años o más. Las tasas de abandono en pacientes de más de 65 años de edad en el estudio MAESTRO-NASH fueron mayores con 100 mg que con 80 mg.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el **Apéndice V**.

4.9. Sobredosis

En los estudios clínicos en personas sanas, la dosis máxima de resmetirom analizada fue de 200 mg una vez al día durante un máximo de 14 días, sin que se notificara ninguna reacción adversa adicional.

Si se produce una sobredosis, se debe vigilar al paciente para detectar signos o síntomas de reacciones adversas (ver sección 4.8) y se deben proporcionar cuidados de apoyo según sea necesario.

Es poco probable que el medicamento se elimine mediante hemodiálisis debido a la alta unión a proteínas (ver sección 5.2).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Terapia biliar y hepática, terapia hepática, código ATC: A05BA11.

Mecanismo de acción

El resmetirom es un agonista parcial dirigido al hígado para el receptor beta de la hormona tiroidea (THR-β). El resmetirom produjo el 83,8 % de la respuesta máxima en comparación con la triiodotironina (T3), con un EC₅₀ de 0,21 μM en un ensayo funcional *in vitro* para la activación del THR-β. El mismo ensayo funcional para el agonismo del receptor alfa de la hormona tiroidea (THR-α) mostró una eficacia del 48,6 % para el resmetirom en comparación con la T3, con un EC₅₀ de 3,74 μM. El THR-β es la forma predominante del THR en el hígado. La estimulación del THR-β en el hígado mejora la función mitocondrial y el metabolismo lipídico y aumenta la β-oxidación de los ácidos grasos, reduciendo así la grasa hepática lipotóxica, la inflamación y la fibrosis hepática. El agonismo de resmetirom del THR-β dirigido al hígado es especialmente relevante en el tratamiento de la MASH y produce una mínima actividad no intencionada sobre el THR-α en tejidos como el corazón y los huesos.

Efectos farmacodinámicos

Contenido de grasa hepática

El resmetirom disminuye el contenido de grasa hepática medido mediante la fracción de grasa por resonancia magnética con densidad de protones (MRI-PDFF) o el parámetro de atenuación controlada por fibroscan (CAP). Se observaron reducciones en el contenido de grasa hepática por MRI-PDFF a las 16 (la primera evaluación) y a las 52 semanas de tratamiento. Se observaron reducciones en el contenido de grasa hepática por CAP a las 52 semanas de tratamiento.

Reducción de lípidos

El resmetirom reduce los niveles de colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL), apolipoproteína B, lipoproteína (a) y triglicéridos. Las reducciones en todas las variables de lípidos se observaron inicialmente al cabo de 4 semanas (la primera evaluación) y se mantuvieron a las 24 y a lo largo de 52 semanas de tratamiento.

Prohormona FT4

En la primera evaluación se observó una disminución de las concentraciones de prohormona FT4 a las 4 semanas de tratamiento. Se observaron disminuciones similares en la FT4 durante el tratamiento.

Globulina de unión de hormonas sexuales (SHBG)

El resmetirom aumentó las concentraciones de globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) en la primera evaluación a las 4 semanas de tratamiento y durante periodos más largos de tratamiento; en la semana 52, la SHBG aumentó desde el valor basal al 145 % (IC del 95 %: 128, 160 %) para 80 mg, 205 % (IC del 95 %: 182, 229 %) para 100 mg y -0,4 % (IC del 95 %: -4,2 %) para el placebo. No se han asociado reacciones adversas conocidas a las elevaciones de la SHBG.

Electrofisiología cardíaca

A una dosis de 200 mg administrada durante 7 días, el resmetirom no prolongó el intervalo QT, el intervalo PR, el intervalo QRS ni alteró la frecuencia cardíaca en un estudio realizado en personas sanas.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia del resmetirom se estudió en un estudio clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en pacientes con MASH con fibrosis hepática (MAESTRO-NASH). El segmento de resultados a 54 meses de MAESTRO-NASH sigue en curso. Las dos variables primarias del análisis de 52 semanas fueron los efectos del resmetirom frente al placebo en: 1) el porcentaje de pacientes con resolución de NASH (dilatación con balón 0, inflamación 0,1) asociada a una reducción de al menos 2 puntos en la puntuación de actividad del NAFLD (NAS) y sin empeoramiento de la fibrosis por biopsia hepática, y 2) la mejora histológica con respecto a la base de referencia demostrada por al menos una mejora de 1 punto en la fibrosis (sistema de la red de investigación clínica NASH) por biopsia hepática sin empeoramiento de la NAS (total de tres componentes NAS: dilatación con balón, inflamación y esteatosis).

Los pacientes con factores de riesgo metabólicos se incluyeron en MAESTRO-NASH con una biopsia hepática de referencia o histórica reciente que mostraba NASH con una NAS de al menos 4 y una fase de fibrosis 2 o 3.

La evaluación de 52 semanas incluyó a 917 pacientes con fibrosis F2 o F3 que recibieron resmetirom 80 mg (n = 306), resmetirom 100 mg (n = 308) o placebo (n = 303) una vez al día, además de asesoramiento sobre el estilo de vida en relación con la dieta y el ejercicio. Los pacientes recibieron dosis estables de medicamentos para la diabetes, la dislipidemia y la hipertensión. Los pacientes se estratificaron en función del estado basal de diabetes de tipo 2 (presente/ausente) y de la fase de fibrosis.

La demografía y las características de la enfermedad de referencia se equilibraron entre los distintos grupos de tratamiento. La edad media (SD) en la base de referencia era de 57 (11) años. El 25 % de los pacientes eran mayores de 65 años y el 2 % tenían 75 años o más. En total, el 56 % eran mujeres, la etnia era el 21 % hispana y las razas incluían el 89 % blanco, el 3 % otros, el 3 % asiático y el 2 % negro. El IMC medio era de 36 (7) y el peso corporal medio fue de 101 (23) kg. En la tabla 2 se muestran las características basales de la enfermedad y de la comorbilidad.

Tabla 2: Características basales de la enfermedad y de la comorbilidad en pacientes F2 y F3 inscritos en el estudio MAESTRO-NASH

	Total (N = 917)
Diabetes de tipo 2, n (%)	614 (67)
Hipertensión, n (%)	715 (78)
Dislipidemia, n (%)	652 (71)
Uso de estatinas, n (%)	441 (48)
Uso de tiroxina, n (%)	124 (14)
VCTE de fibroscan (kPa), mediana (Q1, Q3)	12 (10, 15)
CAP de fibroscan (dB/m), mediana (Q1, Q3)	350 (321, 378)
MRI-PDFF (%), mediana (T1, T3)	17 (13, 22)
Fase de fibrosis	
F2, n (%)	319 (35)
F3, n (%)	583 (64)
NAS en screening ≥ 5 , n (%)	770 (84)
Puntuación ELF (n = 905), mediana (Q1, Q3)	9,7 (9,2, 10,4)
Índice Fib-4 (n = 915), mediana (Q1, Q3)	1,3 (1,0, 1,8)

Nota: Los pacientes que volvieron a ser clasificados rescatados F4 en la base de referencia se consideraron F3 a efectos de estratificación y análisis y están incluidos en los números F3.

Las dosis de 80 y 100mg de resmetirom alcanzaron los dos criterios de valoración principales, con una mejora estadísticamente significativa en relación con el placebo en la resolución de NASH y una mejora de la fibrosis (en 1 fase) (Tabla 3). Los intervalos de confianza para otros parámetros del estudio no se controlaron para determinaciones múltiples. La resolución de la NASH y la mejora de la fibrosis fueron constantes, independientemente de la edad, el sexo, el estado de diabetes y la fase inicial de la fibrosis. La resolución de la NASH y la mejora de la fibrosis (combinada) y la reducción en dos fases de la fibrosis también mejoraron con ambas dosis de resmetirom en comparación con el placebo (Tabla 3).

Tabla 3: Efecto del resmetirom en pacientes con F2/F3 en la semana 52 sobre los criterios de valoración principales de la biopsia hepática de MAESTRO-NASH

Semana 52 Variable	Resmetirom 80 mg (N = 300)	Resmetirom 100 mg (N = 306)	Placebo (N = 300)
Resolución NASH (%)	26	30	10
% de diferencia con respecto al placebo (IC del 95 %)	16 (11, 22)	21 (15, 26)	
Valor de p	< 0.0001	< 0.0001	
Mejora de la fibrosis (%)	27	29	17
% de diferencia con respecto al placebo (IC del 95 %)	9 (4, 15)	12 (6, 18)	
Valor de p	0.0017	< 0.0001	

Nota: Se consideró que los datos que faltaban no respondían al tratamiento. Además, se excluyó a 11 pacientes cuyas biopsias se retrasaron fuera del plazo para el análisis debido a problemas relacionados con la COVID-19.

En la semana 12 se observaron descensos de las enzimas hepáticas con respecto al momento basal en los pacientes tratados con resmetirom en comparación con los tratados con placebo, que siguieron disminuyendo a lo largo de un año (Tabla 4).

Tabla 4: Variación porcentual media entre el momento basal y la semana 48 de las enzimas hepáticas en los pacientes F2-F3 – ANCOVA con imputación múltiple basada en placebo (-CR) (semana 52, población modificada por intención de tratar – F2/F3)

Parámetro	Resmetirom 80 mg N = 305	Resmetirom 100 mg N = 308	Placebo N = 303
ALT (% CFB) En relación con el placebo	-17,2 -18,2 (-27,0, -9,5)	-22,5 -23,6 (-32,5, -14,7)	1,0
AST (% CFB) En relación con el placebo	-13,8 -17,4(-25,7, -9,1)	-18,7 -22,2(-30,7, -13,8)	3,6
GGT (% CFB) En relación con el placebo	-21,8 -27,5(-36,8, -18,1)	-27,4 -32,0(-42,7, -23,4)	5,7

ANCOVA = análisis de la covarianza; % CFB = cambio porcentual con respecto a la base de referencia; IC = intervalo de confianza; CR = referencia de copia

Nota: n = número de pacientes utilizados para calcular el LSM después de la imputación (la imputación no se realizó en el caso de los pacientes sin datos basales).

Nota: Se incluye en este análisis a los pacientes que eran F3 en el momento de la elegibilidad y que fueron reevaluados como F4 en el momento basal por cualquiera de los patólogos.

% CFB = variación porcentual con respecto a la base de referencia

En el caso de una serie de biomarcadores de la NASH, en pacientes con un aumento del valor basal se observaron mejoras mayores entre el valor basal y la semana 52 en los pacientes tratados con resmetirom que en los tratados con placebo, como CK-18, puntuación ELF, PIINP, TIMP-1 y ácido hialurónico (HA).

Los resultados de los criterios de valoración de las imágenes en general mostraron apoyo a la evaluación principal, como se muestra en la siguiente tabla (Tabla 5).

Tabla 5: Variación media con respecto al momento basal de los criterios de valoración de las imágenes en la semana 52 en pacientes F2/F3 – ANCOVA con imputación múltiple basada en placebo (RC) (semana 52 población modificada por intención de tratar – F2/F3)

Parámetro	Resmetirom 80 mg	Resmetirom 100 mg	Placebo
N	294	299	290
VCTE de fibroscan (kPa) (CFB) En relación con el placebo (IC del 95 %)	-2,3 -0,82 (-1,7, 0,01)	-3,0 -1,5 (-2,4, -0,7)	-1,5
N	291	298	289
CAP de fibroscan (dB/m) (CFB) En relación con el placebo (IC del 95 %)	-36,0 -21,0 (-30,5, -11,6)	-37,1 -22,2 (-31,4, -12,9)	-15,0

ANCOVA = análisis de la covarianza; CFB = cambio con respecto a la base de referencia; IC = intervalo de confianza; CR = referencia de copia

Nota: n = número de pacientes utilizados para calcular el LSM después de la imputación (la imputación no se realizó en el caso de los pacientes sin datos basales).

Nota: Se incluye en este análisis a los pacientes que eran F3 en el momento de la elegibilidad y que fueron reevaluados como F4 en el momento basal por cualquiera de los patólogos.

Resmetirom redujo las partículas de lípidos y lipoproteínas en mayor medida que el placebo (Tabla 6). En la semana 24, el resmetirom redujo significativamente la LDL-C, la variable secundaria clave de MAESTRO-NASH, en ambas dosis estudiadas.

Tabla 6: Variación porcentual media del LDL-C entre el momento basal y la semana 52 en pacientes con F2/F3

Parámetro	Resmetirom 80 mg	Resmetirom 100 mg	Placebo
N	305	308	303
LDL-C (% CFB)	-13,3	-17,6	0
En relación con el placebo	-13,5 (-17,9, -9,5)	-17,9 (-22,0, -13,8)	

Nota: N se basa en un total de 917 pacientes menos un paciente del grupo de Resmetirom 80mg que no tenía un valor basal LDL-C.

Nota: Datos omitidos imputados con imputación múltiple basada en placebo (CR)

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con resmetirom en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Aprobación condicional

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información sobre este medicamento. La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y esta ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración de dosis una vez al día, el estado estacionario se alcanza normalmente en los 3 a 6 días siguientes a la administración. La exposición al resmetirom en estado estacionario aumenta de forma proporcional a la dosis entre las dosis de 40 mg (0,5 veces la dosis recomendada aprobada más baja) y 100 mg. La exposición al resmetirom aumenta de forma más que proporcional a la dosis entre las dosis de 100 mg y 200 mg (2 veces la dosis recomendada aprobada más alta) en aproximadamente 5,6 veces. La exposición al resmetirom aumentó de 1,5 a 3 veces tras la administración una vez al día; sin embargo, el metabolito MGL-3623 no se acumula. La exposición sistémica al resmetirom estimada en estado estacionario en pacientes con MASH derivada del modelo farmacocinético de la población (PK) se resume en la Tabla 7. La exposición al resmetirom es similar entre los pacientes con MASH con fibrosis en estadio F2 y con fibrosis en estadio F3.

Tabla 7: Exposición sistémica al resmetirom en estado estacionario en pacientes con MASH con fibrosis (F2 y F3)

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

Absorción

El tiempo medio del resmetirom hasta la concentración plasmática máxima (T_{máx}) es de aproximadamente 4 horas tras múltiples dosis diarias de resmetirom 80 mg o 100 mg.

Efecto de los alimentos

La administración concomitante con una comida rica en grasas (aproximadamente 150, 250 y 500-600 calorías procedentes de proteínas, hidratos de carbono y grasas, respectivamente) no tuvo ningún efecto clínicamente relevante en la biodisponibilidad oral del resmetirom. La administración concomitante de alimentos produjo una disminución del 33 % de la $C_{\max}$, una disminución del 11 % del AUC y un retraso en la mediana del $T_{\max}$ de aproximadamente 2 horas en comparación con el estado en ayunas.

Distribución

El volumen de distribución aparente del resmetirom en el estado estacionario (V_d/F) está muy correlacionado con el peso corporal. Según el análisis farmacocinético de población, en los pacientes con MASH con fibrosis en estadio F2/F3 y una mediana de peso corporal de 99 kg, la mediana del V_d/F en estado estacionario era de 62,8 l. El resmetirom presenta una unión a proteínas en el plasma superior al 99 %.

Biotransformación

Los estudios *in vitro* demostraron que el resmetirom es metabolizado parcialmente por la CYP2C8 y es un sustrato de transportadores como OATP1B1, OATP1B3 y BCRP.

El resmetirom tiene dos metabolitos principales: el ácido oxálico y el MGL-3623. El MGL-3623 es aproximadamente 30 veces menos potente en la THR- β que el resmetirom. El MGL-3623 representó aproximadamente el 16 % y el ácido oxálico representó aproximadamente el 15 % del AUC plasmática total en un estudio de balance de masa oral con dosis repetidas utilizando una dosis de solución de 100 mg de resmetirom. El MGL-3623 no se acumula con la administración repetida de resmetirom.

Eliminación

Según el análisis farmacocinético poblacional, en los pacientes con MASH con fibrosis en estadio F2/F3, la mediana de la semivida plasmática terminal ($t_{1/2}$) del resmetirom es 4,5 horas. El aclaramiento aparente medio (CL/F) en estado estacionario es de 18,6 (64,4 %) L/h.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

Se debe evitar la administración de resmetirom a pacientes con cirrosis descompensada. La insuficiencia hepática moderada o grave (Child-Pugh B o C) aumenta el resmetirom $C_{\max}$ y el AUC, lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas.

Se comparó la disposición del resmetirom y su metabolito en pacientes no MASH con insuficiencia hepática (leve [N=10], moderada [N=10] y grave [N=3], como indica el método de Child-Pugh) y en personas con función hepática normal (n=8) tras la administración repetida de resmetirom en dosis de 80 mg durante 6 días.

En comparación con las personas con función hepática normal, tras la administración repetida de 80 mg durante 6 días, la relación porcentual de la media geométrica del AUC para el resmetirom fue del 115 %, el 303 % y el 2 350 % en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente. La relación porcentual de las medias geométricas para $C_{\max}$ fue del 133 %, el 196 % y el 919 %, respectivamente (véase la sección 4.2).

La disposición del resmetirom y su metabolito se compararon en pacientes con MASH, con cirrosis MASH categorizada con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) y MASH sin cirrosis tras

la administración repetida de resmetirom en dosis de 100 mg durante 6 días. La disposición farmacocinética de resmetirom no se alteró en los pacientes con cirrosis MASH con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) en comparación con los pacientes con MASH no cirrótica. No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (cirrosis de clase A de Child-Pugh).

No se ha establecido la seguridad y eficacia del resmetirom en pacientes con cirrosis MASH

Insuficiencia renal

La farmacocinética del resmetirom y su metabolito MGL-3623 se evaluaron en sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y grave. La excreción renal es una vía de eliminación menor. En pacientes con insuficiencia renal leve y moderada, la exposición al resmetirom fue comparable a la de las personas con función renal normal y no fue clínicamente relevante. En pacientes con insuficiencia renal grave ($\text{TFGe} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), la administración repetida produjo un aumento de aproximadamente 1,5 veces en el AUC y un aumento de 1,3 veces en la $C_{\text{máx}}$ para el resmetirom en comparación con controles sanos emparejados. La exposición al metabolito MGL-3623 aumentó en menor medida. Estos aumentos se mantuvieron dentro de la variabilidad observada en la población general a la dosis recomendada. Es importante señalar que los cambios observados en la exposición no estaban asociados a alteraciones clínicamente significativas en los marcadores farmacodinámicos (incluidas las hormonas tiroideas, los lípidos y el SHBG) ni a las señales de seguridad. Por lo tanto, no se considera necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.2).

Otras poblaciones especiales

La farmacocinética del resmetirom no se vio afectada por la edad (< 65 años y ≥ 65 años), el sexo ni la raza. No se evaluaron los efectos de la etnia.

Los resultados del modelo PK de la población sugieren una eliminación más rápida del resmetirom en pacientes con mayor peso corporal (ver sección 4.2). No se identificó ningún parámetro distinto del peso corporal en el modelo de exposición-respuesta del resmetirom que afectara a los parámetros de eficacia.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas y genotoxicidad.

Carcinogénesis

En un estudio de 2 años en ratones CD-1, el resmetirom produjo leiomioma o leiomiosarcoma en el útero a una dosis de 100 mg/kg/día (51 veces la dosis máxima recomendada basada en el AUC). No se observaron efectos tumorigénicos en ratones hembras con dosis de hasta 30 mg/kg/día (14 veces la dosis máxima recomendada sobre la base del AUC) o en ratones machos a dosis de hasta 100 mg/kg/día (35 veces la dosis máxima recomendada sobre la base del AUC).

En un estudio de 2 años en ratas de Sprague-Dawley, el resmetirom produjo fibroadenoma benigno en la glándula mamaria de machos a una dosis de 30 mg/kg/día (6,5 veces la dosis máxima recomendada basada en el AUC). No se observaron efectos tumorigénicos en ratas macho a dosis de hasta 6 mg/kg/día (3,7 veces la dosis máxima recomendada basada en el AUC) ni en ratas hembra a dosis de hasta 30 mg/kg/día (3,4 veces la dosis máxima recomendada basada en el AUC).

Toxicidad para la fertilidad, la reproducción y el desarrollo

En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratas macho y hembra, no se observaron efectos adversos del resmetirom sobre la fertilidad de los machos o de las hembras, los órganos reproductores, la función reproductora o el desarrollo embrionario temprano a dosis orales de hasta 30 mg/kg/día (6,9 y 2,6 veces la dosis máxima recomendada basada en el AUC, para machos y hembras, respectivamente).

No se observaron efectos sobre el desarrollo embriofetal en ratas gestantes tratadas por vía oral con hasta 100 mg/kg/día (21 veces la dosis máxima recomendada basada en el AUC) o en conejas gestantes tratadas por vía oral con hasta 30 mg/kg/día (2,8 veces la dosis máxima recomendada basada en el AUC) durante el periodo de organogénesis.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina
Manitol
Croscarmelosa sódica Sílice coloidal anhidra Estearato de magnesio

Recubrimiento del comprimido

Rezdiffra 60 mg, comprimidos recubiertos con película

Alcohol polivinílico
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol
Talco

Rezdiffra 80 mg, comprimidos recubiertos con película

Alcohol polivinílico
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol
Talco
Óxido de hierro amarillo (E172)

Rezdiffra 100 mg, comprimidos recubiertos con película

Alcohol polivinílico
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol
Talco
Óxido de hierro amarillo (E172)
Óxido de hierro rojo (E172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30 °C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos Rezdiffra recubiertos con película se suministran en blísters de PVC/PCTFE con tapa de lámina de aluminio.

Envase de 28 comprimidos recubiertos con película.

6.6. Precauciones especiales para la eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Dublín
D06 H685
Irlanda

8. NÚMEROS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>. <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**
- E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPS)

Los requisitos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en el artículo 9 del Reglamento (CE) n.º 507/2006 y, en consecuencia, el titular de la autorización de comercialización (TAC) debe presentarlos cada 6 meses.

Los requerimientos para la presentación de los IPS para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL

Al ser esta una autorización de comercialización condicional y según lo que establece el Artículo 14 bis del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Para confirmar la eficacia y la seguridad del resmetirom en adultos con esteatohepatitis metabólica no cirrótica asociada a la disfunción (MASH) con fibrosis hepática de moderada a avanzada (estadios de fibrosis F2 a F3), el TAC presentará los resultados finales de MGL-3196-11 (MAESTRO-NASH), un estudio de fase III, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo.	31 de marzo de 2029
Para confirmar la eficacia y la seguridad del resmetirom en adultos con esteatohepatitis metabólica no cirrótica asociada a la disfunción (MASH) con fibrosis hepática de moderada a avanzada (estadios de fibrosis F2 a F3), el TAC presentará los resultados finales de MGL-3196-19 (DESENLACES DEL MAESTRO-NASH), un estudio de fase III, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo.	31 de marzo de 2028

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rezdiffra 60 mg, comprimidos recubiertos con película
resmetirom

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 60 mg de resmetirom.

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimido recubierto con película
28 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 30 °C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Dublín
D06 H685
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/25/1962/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Rezdiffra 60 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS
--

BLÍSTERES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rezdiffra 60 mg, comprimidos recubiertos con película
resmetirom

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rezdiffra 80 mg, comprimidos recubiertos con película
resmetirom

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 80 mg de resmetirom.

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimido recubierto con película
28 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 30 °C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Dublín
D06 H685
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/25/1962/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Rezdiffra 80 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS
--

BLÍSTERES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rezdiffra 80 mg, comprimidos recubiertos con película
resmetirom

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rezdiffra 100 mg, comprimidos recubiertos con película
resmetirom

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de resmetirom.

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimido recubierto con película
28 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 30 °C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Dublín
D06 H685
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/25/1962/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Rezdiffra 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS
--

BLÍSTERES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rezdiffra 100 mg, comprimidos recubiertos con película
resmetirom

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

B. PROSPECTO

C. Prospecto: información para el paciente

Rezdiffra 60 mg, comprimidos recubiertos con película
Rezdiffra 80 mg, comprimidos recubiertos con película
Rezdiffra 100 mg, comprimidos recubiertos con película
resmetirom

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Rezdiffra y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Rezdiffra
3. Cómo se administra Rezdiffra
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Rezdiffra
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Rezdiffra y para qué se utiliza

Rezdiffra contiene el principio activo resmetirom.

Rezdiffra es un medicamento que se utiliza en adultos para el tratamiento de la esteatohepatitis asociada a la disfunción metabólica (MASH). La MASH es una enfermedad hepática en la que la grasa se acumula en el hígado, lo que puede provocar inflamación y daños en las células hepáticas. Rezdiffra se utiliza en adultos que han experimentado inflamación y daño celular, lo que ha dado lugar a fibrosis moderada (fibrosis en estadio 2) o fibrosis significativa (fibrosis en estadio 3).

El principio activo de Rezdiffra, el resmetirom, actúa uniéndose y activando una proteína denominada receptor beta de la hormona tiroidea (THR- β) en un tipo de células hepáticas denominadas hepatocitos. En los pacientes con MASH, el receptor THR- β funciona menos. Al activar el THR- β en el hígado, el resmetirom aumenta la degradación de la grasa. Esto reduce la cantidad de grasa almacenada en el hígado, lo que puede ayudar a reducir la inflamación, la fibrosis y mejorar su función.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Rezdiffra

No tome Rezdiffra

- si es alérgico al resmetirom o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de tomar Rezdiffra.

En particular, informe a su médico si:

- presenta problemas hepáticos distintos de la MASH, como una infección hepática, incluida la hepatitis vírica (inflamación del hígado causada por una infección vírica) o cualquier enfermedad hepática que afecte al sistema inmunitario (las defensas naturales del organismo). Esto incluye hepatitis autoinmunitaria (inflamación del hígado causada por el sistema inmunitario que ataca las propias células del organismo) y colangitis biliar primaria (lesión hepática causada cuando el sistema inmunitario ataca los conductos biliares, los tubos que transportan la bilis del hígado).
- bebe bebidas alcohólicas o padece lesiones hepáticas debido a la ingesta de alcohol;
- tiene problemas de vesícula biliar, incluidos cálculos biliares (cálculos pequeños, generalmente hechos de colesterol, que se forman en la vesícula biliar).

Niños y adolescentes

No administre este medicamento a niños y adolescentes menores de 18 años de edad. Se desconoce si Rezdiffra es seguro y eficaz para ellos.

Otros medicamentos y Rezdiffra

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando alguno de los siguientes fármacos, ya que pueden aumentar el nivel de Rezdiffra en el organismo, lo que, a su vez, puede aumentar el riesgo de que Rezdiffra produzca efectos adversos:

- *clopidogrel* (para reducir la coagulación de la sangre)
- *deferasirox* (para eliminar el exceso de hierro del organismo)
- *gemfibrozil* (para reducir la grasa de la sangre)
- *teriflunomida* (para el tratamiento de la esclerosis múltiple)

Informe a su médico o farmacéutico si toma alguno de los siguientes medicamentos, ya que Rezdiffra puede aumentar los niveles de estos medicamentos en su organismo, lo que, a su vez, puede aumentar el riesgo de que estos medicamentos produzcan efectos adversos:

- *atorvastatina*, *pravastatina*, *rosuvastatina*, *simvastatina* (un grupo de medicamentos denominados estatinas, para reducir los niveles de colesterol)
- *pioglitazona* (u otros sustratos denominados CYP2C8, una clase particular de medicamento para el tratamiento de la diabetes)

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

Rezdiffra no se ha estudiado en mujeres embarazadas. No se recomienda el uso de Rezdiffra durante el embarazo.

No se sabe si Rezdiffra puede pasar a la leche materna y afectar al bebé. Su médico la ayudará a decidir si es mejor interrumpir la lactancia o evitar el tratamiento con Rezdiffra, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el bebé y el de Rezdiffra para la madre.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de este medicamento sobre su capacidad para conducir o utilizar máquinas es nula o insignificante.

Rezdiffra contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente «exento de sodio».

3. Cómo se administra Rezdiffra

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Cuánto tomar

Rezdiffra se presenta en un comprimido que se toma por vía oral y que puede tomarse con o sin alimentos. La dosis de Rezdiffra se calcula en función de su peso corporal. Para pacientes que pesen:

- menos de 100 kg, la dosis recomendada es de 80 mg una vez al día.
- 100 kg o más, la dosis recomendada es de 100 mg una vez al día.

Su médico puede ajustar la dosis en función de su función hepática y si toma determinados medicamentos (véase la sección «Otros medicamentos y Rezdiffra»).

Si toma más Rezdiffra del que debe

Informe a su médico si ha tomado o cree que ha tomado demasiado Rezdiffra.

Si olvidó tomar Rezdiffra

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Tome la siguiente dosis a la hora habitual.

Si interrumpe el tratamiento con Rezdiffra

No deje de tomar Rezdiffra sin consultar antes a su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Puede experimentar náuseas y diarrea cuando empiece a tomar Rezdiffra. Por lo general, estos efectos adversos son leves y a menudo desaparecen por sí solos en menos de 3 semanas. Si estos problemas no se resuelven en el plazo de 3 semanas o si empeoran, póngase en contacto con su médico.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- diarrea
- náuseas

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas):

- picor (prurito)

Poco frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas)

- vómitos
- dolor de vientre (abdominal)
- estreñimiento
- erupción cutánea
- mareos

Raros (pueden afectar hasta a 1 de cada 1 000 personas)

- inflamación del páncreas debido a un bloqueo (pancreatitis obstructiva)
- cálculos biliares (colelitiasis)
- inflamación de la vesícula biliar (colecistitis) o problemas con el páncreas o el conducto biliar
- erupción pruriginosa (urticaria)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Resultados anómalos en las pruebas de la función hepática (hepatotoxicidad)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Rezdiffra

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y el blíster después de EXP. La fecha de caducidad se refiere al último día del mes indicado.

Conservar por debajo de 30 °C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Rezdiffra

- El principio activo es el resmetirom.
Cada comprimido recubierto con película contiene:
 - Rezdiffra 60 mg: 60 mg de resmetirom.
 - Rezdiffra 80 mg: 80 mg de resmetirom.
 - Rezdiffra 100 mg: 100 mg de resmetirom.
- Los demás componentes son:
 - *Núcleo del comprimido*: Celulosa microcristalina, manitol, croscarmellosa sódica (ver sección 2 «Rezdiffra contiene sodio»), sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio.
 - *Recubrimiento del comprimido*: Alcohol polivinílico, dióxido de titanio (E171), macrogol, talco.
 - Rezdiffra 80 mg comprimidos recubiertos con película también contienen óxido de hierro amarillo (E172).
 - Rezdiffra 100 mg comprimidos recubiertos con película también contienen óxido de hierro amarillo (E172) y óxido de hierro rojo (E172).

Aspecto del producto y contenido del envase

Rezdiffra 60 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos ovalados recubiertos con película, de 6,4 mm x 12,2 mm, con «P60» en una cara y lisos en la otra cara.

Rezdiffra 80 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos ovalados recubiertos con película, de 7,1 mm x 13,5 mm, con «P80» en una cara y lisos en la otra cara.

Rezdiffra 100 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos ovalados recubiertos con película de color beige a rosado, 7,6 mm x 14,6 mm, con «P100» en una cara y lisos en la otra cara.

Los comprimidos recubiertos con película Rezdiffra se envasan en blísteres de PVC/PCTFE con tapa de lámina de aluminio.

Tamaño del envase

28 comprimidos recubiertos con película

Titular de la autorización de comercialización

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Dublín
D06 H685
Irlanda

Responsable de la fabricación

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información sobre este medicamento. La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.