

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Comprimés pelliculés de Rezdiffra 60 mg
Comprimés pelliculés de Rezdiffra 80 mg
Comprimés pelliculés de Rezdiffra 100 mg

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Comprimés pelliculés de Rezdiffra 60 mg

Chaque comprimé pelliculé contient 60 mg de resmetirom.

Comprimés pelliculés de Rezdiffra 80 mg

Chaque comprimé pelliculé contient 80 mg de resmetirom.

Comprimés pelliculés de Rezdiffra 100 mg

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg de resmetirom.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimés pelliculés de Rezdiffra 60 mg

Comprimés pelliculés blancs ovales avec la mention « P60 » gravée sur une face et lisses sur l'autre face. Dimensions approximatives des comprimés : 6,4 mm x 12,2 mm.

Comprimés pelliculés de Rezdiffra 80 mg

Comprimés pelliculés jaunes ovales avec la mention « P80 » gravée sur une face et lisses sur l'autre face. Dimensions approximatives des comprimés : 7,1 mm x 13,5 mm.

Comprimés pelliculés de Rezdiffra 100 mg

Comprimés pelliculés beiges à rosâtres ovales avec la mention « P100 » gravée sur une face et lisses sur l'autre face. Dimensions approximatives des comprimés : 7,6 mm x 14,6 mm.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Rezdiffra est indiqué en association avec un régime alimentaire et de l'exercice physique pour le traitement des adultes atteints de stéatohépatite associée à un dysfonctionnement métabolique sans cirrhose (MASH) avec fibrose hépatique modérée à avancée (fibrose de stades F2 à F3).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie est basée sur le poids corporel du patient (voir rubrique 5.2) :

- Pour les patients pesant < 100 kg, la dose recommandée est de 80 mg par voie orale une fois par jour.
- Pour les patients pesant ≥ 100 kg, la dose recommandée est de 100 mg par voie orale une fois par jour.

Doses oubliées ou en retard

En cas d'oubli d'une dose de resmetirom, le patient doit prendre la dose suivante à l'heure prévue. Une double dose ne doit pas être prise pour compenser une dose oubliée.

Inhibiteurs du CYP2C8

L'utilisation concomitante de resmetirom avec des inhibiteurs puissants du CYP2C8 (par ex., gemfibrozil) n'est pas recommandée. Si le resmetirom est utilisé en concomitance avec un inhibiteur modéré du CYP2C8 (par ex., clopidogrel, déférasirox, tétriflunomide), la dose de resmetirom doit être réduite de 100 mg à 80 mg pour les patients pesant ≥ 100 kg et de 80 mg à 60 mg pour les patients pesant < 100 kg (voir rubrique 4.5).

Populations particulières

Insuffisance hépatique

- *Insuffisance hépatique légère :*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (score Child-Pugh A). La sécurité d'emploi et l'efficacité n'ont pas été démontrées dans la cirrhose ayant un score Child-Pugh A (voir rubrique 5.2).

- *Insuffisance hépatique modérée ou sévère*

Une augmentation de l'exposition (C_{max} et ASC) au resmetirom a été observée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère. Le resmetirom ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (score Child-Pugh B ou C) (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

- *Insuffisance rénale légère (DFGe 60 à 89 mL/min), insuffisance rénale modérée (DFGe 30 à 59 mL/min) et insuffisance rénale sévère (DFGe 15 à 29 mL/min)*

Aucun ajustement posologique du resmetirom n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. En cas d'insuffisance rénale modérée ou sévère, l'augmentation de l'exposition se situe dans la variabilité attendue de l'exposition (voir rubrique 5.2).

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de ≥ 65 ans (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du resmetirom chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

Le resmetirom peut être pris avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Événements liés à la vésicule biliaire

Dans les études cliniques, une cholécystite a été observée plus souvent chez les patients traités par resmetirom que chez les patients traités par placebo. En cas de suspicion de cholélithiase, des études diagnostiques de la vésicule biliaire ainsi qu'un suivi clinique approprié sont indiqués.

Utilisation dans d'autres maladies du foie

Le resmetirom n'a pas été étudié chez les patients atteints d'autres maladies hépatiques sous-jacentes. Le resmetirom doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints de MASH et présentant d'autres maladies hépatiques sous-jacentes telles que des maladies hépatiques auto-immunes ou une hépatite virale active. Le resmetirom doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'une maladie hépatique liée à la consommation d'alcool.

Enzymes hépatiques

Effectuer une surveillance régulière des enzymes hépatiques pendant le traitement. En cas de suspicion d'hépatotoxicité, interrompre le traitement par resmetirom et poursuivre la surveillance des paramètres biochimiques hépatiques.

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le resmetirom est partiellement métabolisé par le CYP2C8.

Effets d'autres médicaments sur le resmetirom

Inhibiteurs du CYP2C8

Le clopidogrel, un inhibiteur modéré du CYP2C8, a augmenté l'exposition au resmetirom (1,3 fois la C_{max} et 1,7 fois l'ASC) chez des sujets adultes sains. Un ajustement de la dose de resmetirom est recommandé en cas d'utilisation concomitante avec des inhibiteurs modérés du CYP2C8. Compte tenu des augmentations plus importantes attendues avec les inhibiteurs puissants (par ex., gemfibrozil), leur utilisation n'est pas recommandée (voir rubrique 4.2).

Inhibiteurs d'OATP1B1, OATP1B3 et de la BCRP

Aucune différence cliniquement significative de la pharmacocinétique du resmetirom n'a été observée en cas d'utilisation concomitante avec la ciclosporine (un inhibiteur de l'OATP1B1/1B3 et de la BCRP).

Effets du resmetirom sur d'autres médicaments

Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines)

L'effet du resmetirom sur la pharmacocinétique des statines (c.-à-d., simvastatine, rosuvastatine, pravastatine et atorvastatine) a été évalué dans des études menées chez des sujets sains :

- Simvastatine : L'ASC (l'aire sous la courbe ou exposition) a augmenté de 1,7 fois et la C_{max} de

- 1,4 fois après une dose unique de 20 mg de simvastatine avec du resmetirom (100 mg/jour).
- Rosuvastatine : L'ASC a augmenté de 1,4 fois et la $C_{\max}$ de 1,8 fois après une dose unique de 20 mg de rosuvastatine avec du resmetirom (100 mg/jour).
- Pravastatine : L'ASC a augmenté de 1,4 fois et la $C_{\max}$ de 1,3 fois après une dose unique de 40 mg de pravastatine avec du resmetirom (100 mg/jour).
- Atorvastatine : L'ASC a été multipliée par 1,4 sans variation de la $C_{\max}$ après une dose unique d'atorvastatine 20 mg avec du resmetirom (100 mg/jour).

La dose de rosuvastatine et de simvastatine doit être limitée à une dose quotidienne de 20 mg et la dose de pravastatine et d'atorvastatine doit être limitée à une dose quotidienne de 40 mg.

Substrats du CYP2C8

Le resmetirom est un substrat et un inhibiteur léger du CYP2C8. Dans une étude clinique menée chez des sujets en bonne santé, l'administration concomitante d'une dose orale unique de pioglitazone (15 mg), un substrat modérément sensible du CYP2C8, avec le resmetirom (100 mg/jour) a entraîné une augmentation de 1,5 fois l'ASC de la pioglitazone, sans variation de la $C_{\max}$.

Bien qu'aucun ajustement posologique ne soit nécessaire, une surveillance clinique est recommandée lorsque le resmetirom est utilisé avec certains substrats du CYP2C8 pour lesquels de légères augmentations de l'exposition peuvent entraîner des réactions indésirables graves ou liées à la dose.

Warfarine

Chez les sujets sains présentant un INR (rapport international normalisé) stable, l'administration de resmetirom (100 mg/jour) pendant plusieurs jours a eu un effet minime sur l'ASC et la $C_{\max}$ de la R- et S-warfarine. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du resmetirom chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3.).

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation du resmetirom pendant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si le resmetirom et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveaux-nés/nourrissons ne peut être exclu.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit de s'abstenir du traitement avec resmetirom en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Aucune donnée sur la fertilité n'est disponible chez l'être humain. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence de toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3.).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le resmetirom n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont la diarrhée, les nausées et le prurit.

La diarrhée est généralement survenue à l'instauration du traitement, était légère à modérée et s'est résolue spontanément, disparaissant en moyenne en 2 à 3 semaines. Le délai médian jusqu'à la disparition complète de la diarrhée était de 3 à 4 semaines. Des nausées sont survenues à l'instauration du traitement et étaient légères à modérées, survenant plus fréquemment chez les patientes.

D'autres événements rares comprenaient la cholécystite et l'urticaire.

Le motif d'interruption le plus fréquent dans tous les groupes d'âge était le retrait par le patient.

Tableau des réactions indésirables

Sauf indication contraire, les fréquences des effets indésirables dans le Tableau 1 sont basées sur les fréquences des événements indésirables toutes causes confondues identifiés chez les patients randomisés dans les bras de traitement en double aveugle des études cliniques de phase 3 (MAESTRO-NASH et MAESTRO-NAFLD-1).

Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes MedDRA et par fréquence : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : Liste des effets indésirables dans les études MAESTRO-NASH et MAESTRO-NAFLD-1

Classe de systèmes d'organes	Fréquence : Effets indésirables
Affections du système nerveux	Peu fréquent : Vertiges
Affections gastro-intestinales	Très fréquent : Diarrhée, nausées Peu fréquent : Douleurs abdominales, constipation, vomissements Rare : Pancréatite obstructive ²
Affections hépatobiliaires	Rare : Cholécystite ^{1,2} , cholélithiase Fréquence indéterminée : Hépatotoxicité
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent : Prurit Peu fréquent : Éruption cutanée Rare : Urticaire

¹ Le terme « cholécystite » comprend les termes préconisés de calculs biliaires, colique biliaire, dilatation biliaire, cholécystite, cholécystite aiguë, cholécystite chronique et cholangite.

² Une incidence plus élevée de cholécystite et de pancréatite obstructive (calcul biliaire) a été observée dans les bras de traitement par rapport au placebo. Toutefois, les taux d'incidence ajustés en fonction de l'exposition (TIAE) pour ces événements étaient inférieurs à 1 pour 100 patients-années (PA) pour tous les bras de traitement.

Description de certains effets indésirables

Élévations des enzymes hépatiques

De légères augmentations des taux moyens d'alanine aminotransférase (ALAT) et d'aspartate aminotransférase (ASAT) ont été observées au cours des 4 premières semaines suivant l'instauration du traitement par resmetirom. Ces élévations étaient plus fréquentes chez les patients sous traitement concomitant par statines. Dans les deux bras de dose de resmetirom, l'élévation moyenne des valeurs d'ALAT et d'ASAT était inférieure à 1,5 fois la valeur initiale, 4 semaines après le début du traitement. Ces valeurs sont revenues aux valeurs initiales environ 8 semaines après l'instauration du traitement.

Tests de la fonction thyroïdienne

Une diminution des concentrations de prohormone T4 libre (FT4) de 2 %, 13 % et 17 % en moyenne a été observée à 12 mois chez les patients traités respectivement par placebo, resmetirom 80 mg une fois par jour, et resmetirom 100 mg une fois par jour, avec des variations minimales des concentrations de l'hormone active T3 ou de la TSH. Aucun résultat clinique n'a été associé aux diminutions de la FT4.

Populations particulières

Personnes âgées

Sur les 1 794 patients atteints de MASH dans les études cliniques sur le resmetirom ayant reçu la dose recommandée (80 mg ou 100 mg), 440 (25 %) étaient âgés de 65 ans ou plus et 54 (3 %) étaient âgés de 75 ans ou plus. Les taux d'interruption chez les patients âgés de ≥ 65 ans dans l'étude MAESTRO-NASH étaient plus élevés à 100 mg qu'à 80 mg.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration - voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Dans les études cliniques menées chez des sujets en bonne santé, la dose la plus élevée de resmetirom évaluée était de 200 mg une fois par jour pendant une durée maximale de 14 jours, sans signalement d'effets indésirables supplémentaires.

En cas de surdosage, le patient doit être surveillé afin de détecter des signes ou symptômes d'effets indésirables (voir rubrique 4.8), et des soins de soutien doivent être prodigués si nécessaire.

En raison d'une forte liaison aux protéines, il est peu probable que le médicament soit éliminé par hémodialyse (voir rubrique 5.2).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : thérapeutique hépatique et biliaire, thérapeutique hépatique, Code ATC : A05BA11.

Mécanisme d'action

Le resmetirom est un agoniste partiel bêta-sélectif du récepteur de l'hormone thyroïdienne, ciblant le foie (THR- β). Le resmetirom a induit 83,8 % de la réponse maximale comparée à la triiodothyronine (T3), avec une CE_{50} de 0,21 μ M dans un test fonctionnel *in vitro* de l'activation du récepteur THR- β . Le même test fonctionnel d'agonisme du récepteur alpha de l'hormone thyroïdienne (THR- α) a montré une efficacité de 48,6 % pour le resmetirom par rapport à la T3, avec une CE_{50} de 3,74 μ M. La protéine THR- β est la forme prédominante de la THR dans le foie. La stimulation de la protéine THR- β dans le foie améliore la fonction mitochondriale et le métabolisme lipidique, et augmente la β -oxydation des acides gras, réduisant ainsi la graisse lipotoxique hépatique, l'inflammation et la fibrose hépatique. L'agonisme du resmetirom ciblant le récepteur THR- β au niveau hépatique est particulièrement pertinent dans le traitement de la MASH, et entraîne une activité hors cible minimale sur le récepteur THR- α dans des tissus tels que le cœur et les os.

Effets pharmacodynamiques

Contenu lipidique hépatique

Le resmetirom diminue le contenu lipidique hépatique mesuré par la fraction de graisse pondérée par la densité des protons (IRM-PDFF) ou par le paramètre d'atténuation contrôlée (controlled attenuation parameter, CAP) du FibroScan. Des réductions du contenu lipidique hépatique par IRM-PDFF ont été observées à 16 (première évaluation) et 52 semaines de traitement. Des réductions du contenu lipidique hépatique par CAP ont été observées à 52 semaines de traitement.

Réductions des lipides

Le resmetirom réduit les taux sanguins de cholestérol à lipoprotéines de basse densité (LDL), d'apolipoprotéine B, de lipoprotéine(a) et de triglycérides. Des réductions de tous les critères d'évaluation lipidiques ont été observées initialement après 4 semaines (la première évaluation) et se sont maintenues à 24 et jusqu'à 52 semaines de traitement.

Prohormone FT4

Une diminution des concentrations de prohormone FT4 a été observée lors de la première évaluation à 4 semaines de traitement. Des diminutions similaires de la FT4 ont été observées pendant le traitement.

Globuline liant les hormones sexuelles (SHBG)

Le resmetirom a augmenté les concentrations de globuline liant les hormones sexuelles (SHBG) à la première évaluation à 4 semaines de traitement et à des durées de traitement plus longues ; à la semaine 52, la SHBG a augmenté de 145 % (IC à 95 % : 128, 160 %) par rapport à la valeur initiale pour 80 mg, de 205 % (IC à 95 % : 182, 229 %) pour 100 mg et de -0,4 % (IC à 95 % : -4, 2 %) pour le placebo. Aucun effet indésirable connu n'a été associé aux élévations de la SHBG.

Électrophysiologie cardiaque

À une dose de 200 mg administrée pendant 7 jours, le resmetirom n'a pas prolongé l'intervalle QT, l'intervalle PR, l'intervalle QRS ni modifié la fréquence cardiaque dans une étude menée chez des sujets en bonne santé.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité du resmetirom a été étudiée dans une étude clinique multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, menée chez des patients atteints d'une MASH avec fibrose hépatique (MAESTRO-NASH). La partie des résultats à 54 mois de l'étude MAESTRO-NASH est en cours. Les deux critères principaux d'évaluation de l'analyse à 52 semaines étaient les effets du resmetirom par rapport au placebo sur : 1) le pourcentage de patients présentant une résolution de la NASH (ballonnement 0, inflammation 0,1) associé à une réduction d'au moins 2 points du score d'activité NAFLD (NAFLD Activity Score, NAS) et sans aggravation de la fibrose par biopsie hépatique, et 2) l'amélioration histologique par rapport à la valeur initiale démontrée par une amélioration d'au moins 1 point de la fibrose (système NASH Clinical Research Network [CRN]) par biopsie hépatique sans aggravation du NAS (total de trois composants NAS : ballonnement, inflammation et stéatose).

Ont été inclus dans l'étude MAESTRO-NASH des patients présentant des facteurs de risque métaboliques qui avaient subi une biopsie hépatique antérieure à l'inclusion ou récente montrant une NASH avec un NAS d'au moins 4 et une fibrose de stade 2 ou 3.

L'évaluation à 52 semaines incluait 917 patients atteints de fibrose F2 ou F3 ayant reçu du resmetirom 80 mg (n = 306), du resmetirom 100 mg (n = 308) ou un placebo (n = 303) une fois par jour, en plus de conseils sur le mode de vie concernant le régime alimentaire et l'exercice physique. Les patients recevaient des doses stables de médicaments pour le diabète, la dyslipidémie et l'hypertension. Les patients ont été stratifiés par statut diabétique de type 2 à l'inclusion (présent/absent) et par stade de fibrose.

Les données démographiques et les caractéristiques de la maladie à l'inclusion étaient équilibrées entre les bras de traitement. L'âge moyen (ET) à l'inclusion était de 57 (11) ans. 25 % des patients étaient âgés de plus de 65 ans, et 2 % des patients étaient âgés de 75 ans ou plus. Dans l'ensemble, 56 % étaient des femmes, l'origine ethnique était hispanique à 21 %, et les origines ethniques comprenaient 89 % de Caucasiens, 3 % d'Autres, 3 % d'Asiatiques et 2 % de Noirs. L'IMC moyen était de 36 (7) et le poids corporel moyen était de 101 (23) kg. Les caractéristiques de la maladie et les comorbidités à l'inclusion sont présentées dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Caractéristiques de la maladie et comorbidités à l'inclusion chez les patients F2 et F3 inclus dans l'étude MAESTRO-NASH

	Global (N = 917)
Diabète de type 2, n (%)	614 (67)
Hypertension, n (%)	715 (78)
Dyslipidémie, n (%)	652 (71)
Utilisation de statines, n (%)	441 (48)
Utilisation de thyroxine, n (%)	124 (14)
FibroScan VCTE (kPa), médiane (1er quartile, 3e quartile)	12 (10, 15)
FibroScan CAP (dB/m), médiane (1er quartile, 3e quartile)	350 (321, 378)
IRM-PDFF (%), médiane (1er quartile, 3e quartile)	17 (13, 22)
Stade de fibrose	
F2, n (%)	319 (35)
F3, n (%)	583 (64)
NAS à la sélection ≥ 5 , n (%)	770 (84)
Score ELF (n = 905), médiane (1er quartile, 3e quartile)	9,7 (9,2, 10,4)
Indice Fib-4 (n = 915), médiane (1er quartile, 3e quartile)	1,3 (1,0, 1,8)

Remarque : Les patients ayant obtenu une nouvelle évaluation de F4 à l'inclusion ont été considérés comme F3 aux fins de stratification et d'analyse et sont inclus dans les nombres F3.

Les doses de 80 et 100 mg de resmetirom ont atteint les deux critères d'évaluation principaux avec une amélioration statistiquement significative de la résolution de la NASH et de l'amélioration (d'un stade) de la fibrose par rapport au placebo (Tableau 3). Les intervalles de confiance pour les autres critères d'évaluation de l'étude n'ont pas été contrôlés pour les déterminations multiples. La résolution de la NASH et l'amélioration de la fibrose étaient cohérentes, indépendamment de l'âge, du sexe, du statut du diabète et du stade de fibrose à l'inclusion. La résolution de la NASH et l'amélioration de la fibrose (combinées) et la réduction de 2 points de la fibrose se sont également améliorées avec les deux doses de resmetirom par rapport au placebo.

Tableau 3 : Effet du resmetirom chez les patients F2/F3 à la semaine 52 sur les critères d'évaluation principaux de la biopsie hépatique de l'étude MAESTRO-NASH

Critère d'évaluation de la semaine 52	Resmetirom 80 mg (N = 300)	Resmetirom 100 mg (N = 306)	Placebo (N = 300)
Résolution de la NASH (%)	26	30	10
Différence en % par rapport au placebo (IC à 95 %)	16 (11, 22)	21 (15, 26)	
Valeur p	< 0,0001	< 0,0001	
Amélioration de la fibrose (%)	27	29	17
Différence en % par rapport au placebo (IC à 95 %)	9 (4, 15)	12 (6, 18)	
Valeur p	0,0017	< 0,0001	

Remarque : Les données manquantes ont été considérées comme non-répondeurs. En outre, 11 patients dont les biopsies ont été reportées en dehors de la fenêtre d'analyse en raison de problèmes liés à la COVID ont été exclus.

Des diminutions des enzymes hépatiques par rapport à l'inclusion, chez les patients traités par resmetirom, comparativement aux patients traités par placebo, ont été observées à la semaine 12 et ont continué à diminuer sur 1 an (Tableau 4).

Tableau 4 : Variation moyenne en pourcentage des enzymes hépatiques entre l'inclusion et la semaine 48 chez les patients F2/F3 – modèle ANCOVA utilisant une imputation multiple (-CR) basée sur le placebo (population en intention de traiter modifiée à la Semaine 52 – F2/F3)

Paramètre	Resmetirom 80 mg N = 305	Resmetirom 100 mg N = 308	Placebo N = 303
ALAT (% CFB) Par rapport au placebo (IC à 95 %)	-17,2 -18,2 (-27,0, -9,5)	-22,5 -23,6 (-32,5, -14,7)	1,0
ASAT (% CFB) Par rapport au placebo (IC à 95 %)	-13,8 -17,4 (-25,7, -9,1)	-18,7 -22,2 (-30,7, -13,8)	3,6
GGT (% CFB) Par rapport au placebo (IC à 95 %)	-21,8 -27,5 (-36,8, -18,1)	-27,4 -32,0 (-42,7, -23,4)	5,7

ANCOVA : analyse de la covariance ; % CFB = variation en % par rapport à l'inclusion (change from baseline) ; IC = intervalle de confiance ; CR = *copy reference*

Remarque : n = nombre de patients utilisé pour calculer la MMC après imputation (l'imputation n'a pas été réalisée pour les patients sans données à l'inclusion).

Remarque : les patients qui étaient F3 lors de l'éligibilité et ré-évalués F4 lors de l'inclusion par l'un ou l'autre des anatomopathologistes sont inclus dans cette analyse.

% CFB = variation en % par rapport à l'inclusion.

Pour un certain nombre de biomarqueurs de la NASH, chez les patients présentant des valeurs élevées à l'inclusion, des améliorations plus marquées entre l'inclusion et la semaine 52 ont été observées chez les patients traités par resmetirom par rapport aux patients traités par placebo, notamment concernant le CK-18, le score ELF, le PIINP, le TIMP-1 et l'acide hyaluronique (AH).

Les résultats des critères d'évaluation d'imagerie soutiennent globalement la première évaluation, comme indiqué dans le tableau suivant (Tableau 5).

Tableau 5 : Variation moyenne concernant les critères d'imagerie entre l'inclusion et la semaine 52 chez les patients F2/F3 – modèle ANCOVA utilisant une imputation multiple (-CR) basée sur le placebo (population en intention de traiter modifiée à la Semaine 52 – F2/F3)

Paramètre	Resmetirom 80 mg	Resmetirom 100 mg	Placebo
N	294	299	290
Fibroscan VCTE (kPa) (CFB) Par rapport au placebo (IC à 95 %)	-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) Par rapport au placebo (IC à 95 %)	-36,0 -21,0 (-30,5, -11,6)	-37,1 -22,2 (-31,4, -12,9)	-15,0

ANCOVA = analyse de la covariance ; CFB = variation par rapport à l'inclusion (change from baseline) ; IC = intervalle de confiance ; CR = *copy reference*

Remarque : n = nombre de patients utilisé pour calculer la MMC après imputation (l'imputation n'a pas été réalisée pour les patients sans données à l'inclusion).

Remarque : les patients qui étaient F3 lors de l'éligibilité et ré-évalués F4 lors de l'inclusion par l'un ou l'autre des anatomopathologistes sont inclus dans cette analyse.

Le resmetirom a réduit davantage les particules de lipides et de lipoprotéines que le placebo (Tableau 6). À la semaine 24, le resmetirom a significativement réduit le LDL-C, le critère d'évaluation secondaire clé de MAESTRO-NASH, aux deux doses étudiées.

Tableau 6 : Variation moyenne en pourcentage des LDL-C entre l'inclusion et la semaine 52 chez les patients F2/F3

Paramètre	Resmetirom 80 mg	Resmetirom 100 mg	Placebo
N	305	308	303
LDL-C (% CFB)	-13,3	-17,6	0
Par rapport au placebo	-13,5 (-17,9, -9,5)	-17,9 (-22,0, -13,8)	

Remarque : N est basé sur un total de 917 patients moins un patient dans le groupe Resmetirom 80 mg qui n'avait pas de valeur de LDL-C à l'inclusion.

Remarque : données manquantes imputées en utilisant l'imputation multiple basée sur le placebo (CR).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec resmetirom dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de la stéatohépatite associée à un dysfonctionnement métabolique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Approbation conditionnelle

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues. L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après des doses quotidiennes uniques, l'état d'équilibre est généralement atteint dans les 3 à 6 jours suivant l'administration. L'exposition au resmetirom à l'état d'équilibre augmente de manière proportionnelle à la dose entre des doses de 40 mg (0,5 fois la dose recommandée la plus faible approuvée) et de 100 mg. L'exposition au resmetirom augmente de manière plus que proportionnelle à la dose entre 100 mg et 200 mg (soit deux fois la dose maximale recommandée approuvée), avec une augmentation d'environ 5,6 fois. L'exposition au resmetirom a augmenté de 1,5 à 3 fois après l'administration d'une dose quotidienne ; toutefois, le métabolite MGL-3623 ne s'accumule pas. L'exposition systémique estimée au resmetirom à l'état d'équilibre à partir d'un modèle pharmacocinétique (PK) de population chez les patients atteints de MASH est résumée dans le Tableau 7 ci-dessous. L'exposition au resmetirom est similaire entre les patients atteints de MASH avec fibrose de stade F2 et de stade F3.

Tableau 7 : Exposition systémique estimée au resmetirom à l'état d'équilibre chez les patients atteints de MASH avec fibrose (F2 et F3)

	Resmetirom 80 mg Moyenne (%CV)	Resmetirom 100 mg Moyenne (%CV)
C _{max,ss} (ng/mL)	773 (45,4)	953 (46,1)
ASC _{tau,ss} (ng*h/mL)	5 780 (66,1)	7 740 (71,8)

Absorption

Le délai médian jusqu'à la concentration plasmatique maximale (T_{max}) du resmetirom est d'environ 4 heures après l'administration de doses quotidiennes multiples de 80 mg ou 100 mg de resmetirom.

Effet de la nourriture

L'administration concomitante d'un repas riche en matières grasses (environ 150, 250 et 500-600 calories issues des protéines, des glucides et des lipides, respectivement), n'a eu aucun effet cliniquement pertinent sur la biodisponibilité orale du resmetirom. L'administration concomitante d'aliments a entraîné une diminution de 33 % de la $C_{\max}$, une diminution de 11 % de l'ASC et un retard du $T_{\max}$ médian d'environ 2 heures par rapport à des conditions de jeûne.

Distribution

Le volume apparent de distribution (Vd/F) à l'état d'équilibre du resmetirom est fortement corrélé au poids corporel. D'après l'analyse PK de population, pour les patients atteints de MASH présentant un stade de fibrose F2/F3 et ayant un poids corporel médian de 99, le Vd/F médian à l'état d'équilibre était de 62,8 l. Le resmetirom est lié à plus de 99 % aux protéines dans le plasma.

Biotransformation

Des études *in vitro* ont montré que le resmetirom est partiellement métabolisé par le CYP2C8 et est un substrat des transporteurs, notamment OATP1B1, OATP1B3 et BCRP.

Le resmetirom possède deux métabolites majeurs : l'acide oxalique et le MGL-3623. Ce dernier est environ 30 fois moins puissant au niveau de la protéine THR- β que le resmetirom. Dans une étude de bilan de masse par administration orale répétée d'une solution de 100 mg de resmetirom, le métabolite MGL-3623 représentait environ 16 % et l'acide oxalique environ 15 % de l'ASC plasmatique totale. Le MGL-3623 ne s'accumule pas lors d'administrations répétées de resmetirom.

Élimination

D'après une analyse PK de population, chez des patients atteints de MASH présentant un stade de fibrose F2/F3, la demi-vie plasmatique terminale ($t_{1/2}$) médiane du resmetirom est de 4,5 heures. La clairance apparente (CL/F) moyenne à l'état d'équilibre est de 18,6 l/h (%CV : 64,4).

Populations particulières

Insuffisance hépatique

L'utilisation du resmetirom doit être évitée chez les patients atteints de cirrhose décompensée. Une insuffisance hépatique modérée ou sévère (score Child-Pugh B ou C) augmente la $C_{\max}$ et l'ASC du resmetirom, ce qui pourrait augmenter le risque d'effets indésirables.

La disposition du resmetirom et de son métabolite a été comparée chez des patients non atteints de MASH présentant une insuffisance hépatique (légère [N = 10], modérée [N = 10] et sévère [N = 3], selon la classification de Child-Pugh), et chez des sujets ayant une fonction hépatique normale (n = 8), après une administration répétée de 80 mg de resmetirom pendant 6 jours.

Par rapport aux sujets présentant une fonction hépatique normale, après une administration répétée de 80 mg pendant 6 jours, le rapport en pourcentage de la moyenne géométrique de l'ASC pour le resmetirom était de 115 %, 303 % et 2 350 % chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée et sévère, respectivement. Le rapport en pourcentage des moyennes géométriques de la $C_{\max}$ était de 133 %, 196 % et 919 %, respectivement (voir rubrique 4.2).

La disposition du resmetirom et de son métabolite a été comparée chez des patients atteints de MASH, avec cirrhose MASH classée comme insuffisance hépatique légère (Child-Pugh classe A) et de MASH sans cirrhose, après administration répétée de 100 mg de resmetirom pendant 6 jours. La disposition PK du resmetirom n'a pas été altérée chez les patients atteints de MASH avec cirrhose présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) par rapport aux patients atteints de MASH sans cirrhose. Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (cirrhose de classe A de Child-Pugh).

La sécurité d'emploi et l'efficacité du resmetirom n'ont pas été établies chez les patients atteints de MASH avec cirrhose.

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique du resmetirom et de son métabolite MGL-3623 a été évaluée chez des patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée et sévère. L'excrétion rénale est une voie d'élimination mineure. Chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère à modérée, l'exposition au resmetirom était comparable à celle des sujets ayant une fonction rénale normale et n'était pas cliniquement pertinente. Chez les sujets atteints d'insuffisance rénale sévère (DFGe $< 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), une administration répétée a entraîné une augmentation de l'ASC d'environ 1,5 fois et une augmentation de la Cmax de 1,3 fois pour le resmetirom par rapport aux témoins appariés en bonne santé. L'exposition au métabolite MGL-3623 a été augmentée dans une moindre mesure. Ces augmentations sont restées dans les limites de variabilité observée dans la population générale à la dose recommandée. Il est important de noter que les variations observées dans l'exposition n'étaient pas associées à des altérations cliniquement significatives des marqueurs pharmacodynamiques (y compris les hormones thyroïdiennes, les lipides et la SHBG) ou des signaux de sécurité. Par conséquent, aucun ajustement posologique n'est considéré nécessaire chez les patients insuffisants rénaux (voir rubrique 4.2).

Autres populations particulières

La PK du resmetirom n'était pas affectée par l'âge (< 65 ans et ≥ 65 ans), le sexe ou l'origine ethnique. Les effets de l'origine ethnique n'ont pas été évalués.

Les résultats du modèle PK de population suggèrent une clairance plus rapide du resmetirom chez les patients dont le poids corporel est plus élevé (voir rubrique 4.2). Aucun autre paramètre que le poids corporel n'a été identifié dans le modèle exposition-réponse du resmetirom qui a eu un impact sur les paramètres d'efficacité.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité à doses répétées et de génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Carcinogénèse

Dans une étude de 2 ans chez des souris CD-1, le resmetirom a produit un léiomyome ou un léiomyosarcome dans l'utérus à une dose de 100 mg/kg/jour (51 fois la dose maximale recommandée basée sur l'ASC). Aucun effet tumorigène n'a été observé chez les souris femelles à des doses allant jusqu'à 30 mg/kg/jour (14 fois la dose maximale recommandée basée sur l'ASC) ou chez les souris mâles à des doses allant jusqu'à 100 mg/kg/jour (35 fois la dose maximale recommandée basée sur l'ASC).

Dans une étude de 2 ans menée chez des rats Sprague-Dawley, le resmetirom a produit un fibroadénome bénin dans la glande mammaire des mâles à une dose de 30 mg/kg/jour (6,5 fois la dose maximale recommandée basée sur l'ASC). Aucun effet tumorigène n'a été observé chez les rats mâles à des doses allant jusqu'à 6 mg/kg/jour (3,7 fois la dose maximale recommandée basée sur l'ASC) ou chez les rates à des doses allant jusqu'à 30 mg/kg/jour (3,4 fois la dose maximale recommandée basée sur l'ASC).

Fertilité, toxicité sur la reproduction et le développement

Dans une étude de fertilité et de développement embryonnaire précoce chez des rats mâles et femelles, aucun effet indésirable du resmetirom n'a été observé sur la fertilité mâle ou femelle, les organes reproducteurs, la fonction reproductrice ou le développement embryonnaire précoce à des doses orales allant jusqu'à 30 mg/kg/jour (6,9 et 2,6 fois la dose maximale recommandée basée sur l'ASC, pour les mâles et les femelles, respectivement).

Aucun effet sur le développement embryo-fœtal n'a été observé chez les rates gravides traitées par voie orale avec jusqu'à 100 mg/kg/jour (21 fois la dose maximale recommandée basée sur l'ASC) ou chez les lapines gravides traitées par voie orale avec jusqu'à 30 mg/kg/jour (2,8 fois la dose maximale recommandée basée sur l'ASC) pendant la période d'organogenèse.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline
Mannitol
Croscarmellose sodique
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

Pelliculage du comprimé

Rezdiffra 60 mg, comprimés pelliculés

Poly(alcool vinylique)
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol
Talc

Rezdiffra 80 mg, comprimés pelliculés

Poly(alcool vinylique)
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol
Talc
Oxyde de fer jaune (E172)

Rezdiffra 100 mg, comprimés pelliculés

Poly(alcool vinylique)
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol
Talc
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés de Rezdiffra sont fournis dans des plaquettes thermoformées en PVC/PCTFE avec un opercule en aluminium.

Présentation de 28 comprimés pelliculés.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Dublin
D06 H685
Irlande

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 18 août 2025

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Corden Pharma Gmbh
Otto-Hahn-Strasse 1
68723 Plankstadt
Allemagne

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans l'article 9 du Règlement (CE) No 507/2006 et, par conséquent, le titulaire doit soumettre les PSURs tous les 6 mois.

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » ayant été accordée, et conformément à l'article 14-a du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

Description	Date
Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité d'emploi du resmetirom chez les adultes atteints de stéatohépatite associée à un dysfonctionnement métabolique sans cirrhose (MASH) avec fibrose hépatique modérée à avancée (fibrose de stade F2 à F3), le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre les résultats finaux de l'étude MGL-3196-11 (MAESTRO-NASH), une étude de phase III, en double aveugle, randomisée, contrôlée par placebo.	31 mars 2029
Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité d'emploi du resmetirom chez les adultes atteints de stéatohépatite associée à un dysfonctionnement métabolique sans cirrhose (MASH) avec fibrose hépatique modérée à avancée (fibrose de stade F2 à F3), le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre les résultats finaux de l'étude MGL-3196-19 (MAESTRO-NASH OUTCOMES), une étude de phase III, en double aveugle, randomisée, contrôlée par placebo..	31 mars 2028

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Rezdiffra 60 mg, comprimés pelliculés
resmetirom

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 60 mg de resmetirom.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé
28 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. CONDITIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Dublin
D06 H685
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/25/1962/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Rezdiffra 60 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

PLAQUETTES THERMOFORMÉES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rezdiffra 60 mg, comprimés pelliculés comprimés
resmetirom

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Rezdiffra 80 mg, comprimés pelliculés
resmetirom

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 80 mg de resmetirom.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé
28 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Dublin
D06 H685
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/25/1962/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Rezdiffra 80 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

PLAQUETTES THERMOFORMÉES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rezdiffra 80 mg, comprimés pelliculés comprimés
resmetirom

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Rezdiffra 100 mg, comprimés pelliculés
resmetirom

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg de resmetirom.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé
28 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Dublin
D06 H685
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/25/1962/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Rezdiffra 100 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

PLAQUETTES THERMOFORMÉES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rezdiffra 100 mg, comprimés pelliculés comprimés
resmetirom

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Comprimés pelliculés de Rezdiffra 60 mg
Comprimés pelliculés de Rezdiffra 80 mg
Comprimés pelliculés de Rezdiffra 100 mg
resmetirom

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres. Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Rezdiffra et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Rezdiffra
3. Comment prendre Rezdiffra
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Rezdiffra
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Rezdiffra et dans quels cas est-il utilisé

Rezdiffra contient la substance active resmetirom.

Rezdiffra est un médicament utilisé chez l'adulte pour traiter la stéatohépatite associée à un dysfonctionnement métabolique (MASH). La MASH est une maladie hépatique dans laquelle la graisse s'accumule dans le foie, ce qui peut entraîner une inflammation et des lésions sur les cellules hépatiques. Rezdiffra est utilisé chez les adultes qui ont présenté une inflammation et des lésions cellulaires, entraînant une cicatrisation modérée (fibrose de stade 2) ou significative (fibrose de stade 3).

La substance active de Rezdiffra, le resmetirom, agit en se liant et en activant une protéine appelée récepteur bêta de l'hormone thyroïdienne (THR-β) dans un type de cellule hépatique appelé hépatocytes. Chez les patients atteints de MASH, la protéine THR-β fonctionne moins. En activant la protéine THR-β dans le foie, le resmetirom augmente la dégradation des graisses. Cela réduit la quantité de graisse stockée dans le foie, ce qui peut favoriser la réduction de l'inflammation, de la fibrose et améliorer sa fonction.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Rezdiffra

Ne prenez jamais Rezdiffra

- si vous êtes allergique au resmetirom ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre Rezdiffra.

Informez en particulier votre médecin si vous :

- avez d'autres problèmes hépatiques que la MASH, comme une infection hépatique, y compris une hépatite virale (inflammation du foie causée par une infection virale) ou toute maladie hépatique impliquant le système immunitaire (les défenses naturelles de l'organisme). Cela comprend l'hépatite auto-immune (inflammation du foie causée par le système immunitaire attaquant les propres cellules de l'organisme) et la cholangite biliaire primitive (lésion hépatique causée lorsque le système immunitaire attaque les canaux biliaires, les tubes qui transportent la bile depuis le foie)
- buvez des boissons alcoolisées ou présentez des lésions hépatiques dues à la consommation d'alcool
- des problèmes de vésicule biliaire, y compris des calculs biliaires (petits calculs, généralement constitués de cholestérol, qui se forment dans la vésicule biliaire)

Enfants et adolescents

Ne donnez pas ce médicament aux enfants et aux adolescents de moins de 18 ans. On ne sait pas si Rezdiffra est sûr et efficace pour eux.

Autres médicaments et Rezdiffra

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez l'un des médicaments suivants, car ces médicaments peuvent augmenter le taux de Rezdiffra dans votre corps, ce qui pourrait augmenter votre risque d'effets indésirables avec Rezdiffra :

- *clopidogrel* (pour réduire la coagulation du sang)
- *déférasirox* (pour éliminer l'excès de fer dans l'organisme)
- *gemfibrozil* (pour réduire les graisses dans le sang)
- *tériflunomide* (pour traiter la sclérose en plaques)

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez l'un des médicaments suivants, car Rezdiffra peut augmenter les taux de ces médicaments dans votre corps, ce qui pourrait augmenter votre risque d'effets indésirables avec ces médicaments :

- *atorvastatine, pravastatine, rosuvastatine, simvastatine* (un groupe de médicaments appelés statines, visant à diminuer les taux de cholestérol)
- *pioglitazone* (ou autres substrats appelés CYP2C8, une classe particulière de médicaments pour traiter le diabète)

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de Rezdiffra chez la femme enceinte. L'utilisation de Rezdiffra n'est pas recommandée pendant la grossesse.

On ne sait pas si Rezdiffra est excrété dans le lait maternel. Votre médecin vous aidera à décider s'il faut interrompre l'allaitement ou s'abstenir du traitement par Rezdiffra, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Conduite de véhicule et utilisation de machines

Ce médicament n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Rezdiffra contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Rezdiffra

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Quelle quantité prendre

Rezdiffra est disponible sous forme de comprimé à prendre par voie orale, avec ou sans nourriture. La dose de Rezdiffra dépend de votre poids corporel. Pour les patients pesant :

- moins de 100 kg, la dose recommandée est de 80 mg une fois par jour.
- 100 kg ou plus, la dose recommandée est de 100 mg une fois par jour.

Votre médecin pourrait ajuster votre dose selon votre fonction hépatique et si vous prenez certains médicaments (voir rubrique « Autres médicaments et Rezdiffra »).

Si vous avez pris plus de Rezdiffra que vous n'auriez dû

Informez votre médecin si vous avez pris ou pensez avoir pris trop de Rezdiffra.

Si vous oubliez de prendre Rezdiffra

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle.

Si vous arrêtez de prendre Rezdiffra

N'arrêtez pas de prendre Rezdiffra sans en parler au préalable avec votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Vous pouvez ressentir des nausées et des diarrhées lorsque vous commencez à prendre Rezdiffra. Ces effets indésirables sont généralement légers et disparaissent souvent d'eux-mêmes en moins de 3 semaines. Si ces problèmes ne disparaissent pas dans les 3 semaines ou s'ils s'aggravent, contactez votre médecin.

Très fréquent (peut affecter plus d'une personne sur 10) :

- diarrhée
- sensation de malaise (nausée)

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- démangeaisons (prurit)

Peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- vomissements
- douleur au ventre (abdominale)
- constipation
- éruption cutanée
- étourdissements

Rare (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) :

- inflammation du pancréas due à une obstruction (pancréatite obstructive)
- calculs biliaires (cholélithiase)
- inflammation de la vésicule biliaire (cholécystite) ou problèmes au niveau du pancréas ou du canal biliaire
- éruption cutanée prurigineuse (urticatoire)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- tests de la fonction hépatique anormaux (hépatotoxicité)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration](#) décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Rezdiffra

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et la plaquette thermoformée après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Rezdiffra

- La substance active est le resmetirom.
Chaque comprimé pelliculé (comprimé) contient :
 - Rezdiffra 60 mg : 60 mg de resmetirom.
 - Rezdiffra 80 mg : 80 mg de resmetirom.
 - Rezdiffra 100 mg : 100 mg de resmetirom.
- Les autres composants sont :
 - *Noyau du comprimé* : Cellulose microcristalline, mannitol, croscarmellose sodique (voir rubrique 2 « Rezdiffra contient du sodium »), silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium

- *Pelliculage des comprimés* : Poly(alcool vinylique), dioxyde de titane (E171), macrogol, talc.
- Les comprimés pelliculés de Rezdiffra 80 mg contiennent également de l'oxyde de fer jaune (E172).
- Les comprimés pelliculés de Rezdiffra 100 mg contiennent également de l'oxyde de fer jaune (E172) et de l'oxyde de fer rouge (E172).

Comment se présente Rezdiffra et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés de Rezdiffra 60 mg sont des comprimés pelliculés blancs, ovales de 6,4 mm x 12,2 mm avec l'inscription « P60 » sur une face et l'autre face lisse.

Les comprimés pelliculés de Rezdiffra 80 mg sont des comprimés pelliculés ovales jaunes de 7,1 mm x 13,5 mm avec l'inscription « P80 » sur une face et l'autre face lisse.

Les comprimés pelliculés de Rezdiffra 100 mg sont des comprimés pelliculés ovales beiges à rosâtres de 7,6 mm x 14,6 mm avec l'inscription « P100 » sur une face et l'autre face lisse.

Les comprimés pelliculés de Rezdiffra sont conditionnés dans des plaquettes thermoformées en PVC/PCTFE avec un opercule en aluminium.

Taille de conditionnement

28 comprimés pelliculés.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Dublin
D06 H685
Irlande

Fabricant

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des données complémentaires concernant ce médicament devront être déposées. L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et si nécessaire cette notice sera mise à jour.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <https://www.ema.europa>.