

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Rezdiffra 60 mg filmom obložene tablete
Rezdiffra 80 mg filmom obložene tablete
Rezdiffra 100 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Rezdiffra 60 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadržava 60 mg resmetiroma.

Rezdiffra 80 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadržava 80 mg resmetiroma.

Rezdiffra 100 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadržava 100 mg resmetiroma.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Rezdiffra 60 mg filmom obložene tablete

Bijele, ovalne, filmom obložene tablete s oznakom „P60” utisnutom s jedne strane i bez oznake na drugoj strani. Približne dimenzije tableta: 6,4 mm x 12,2 mm.

Rezdiffra 80 mg filmom obložene tablete

Žute, ovalne, filmom obložene tablete s oznakom „P80” utisnutom s jedne strane i bez oznake na drugoj strani. Približne dimenzije tableta: 7,1 mm x 13,5 mm.

Rezdiffra 100 mg filmom obložene tablete

Bež do ružičaste, ovalne, filmom obložene tablete s oznakom „P100” utisnutom s jedne strane i bez oznake na drugoj strani. Približne dimenzije tableta: 7,6 mm x 14,6 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lijek Rezdiffra indiciran je u kombinaciji s dijetom i tjelovježbom za liječenje odraslih osoba sa steatohepatitisom povezanim s necirotičnom metaboličkom disfunkcijom (engl. *metabolic dysfunction-associated steatohepatitis*, MASH) s umjerenom do uznapredovalom fibrozom jetre (fibroza stadija F2 do F3).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Doziranje se temelji na tjelesnoj težini bolesnika (vidjeti dio 5.2):

- Za bolesnike tjelesne težine < 100 kg preporučena doza iznosi 80 mg i uzima se peroralno jednom dnevno.
- Za bolesnike tjelesne težine ≥ 100 kg preporučena doza iznosi 100 mg i uzima se peroralno jednom dnevno.

Propuštene ili odgođene doze

Ako bolesnik propusti uzeti dozu resmetiroma, sljedeću dozu treba uzeti u planirano vrijeme. Ne smije se uzeti dvostruka doza kako bi se nadoknadila propuštena doza.

Inhibitori CYP2C8

Ne preporučuje se istodobna primjena resmetiroma s jakim inhibitorima CYP2C8 (npr. gemfibrozil). Ako se resmetirom primjenjuje istodobno s umjerenim inhibitorom CYP2C8 (npr. klopido­gre­l, deferasiroks, teriflunomid), dozu resmetiroma treba smanjiti sa 100 mg na 80 mg u bolesnika tjelesne težine ≥ 100 kg te s 80 mg na 60 mg u bolesnika tjelesne težine < 100 kg (vidjeti dio 4.5).

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

- *Blago oštećenje funkcije jetre*

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stupanj A). Sigurnost i djelotvornost nisu dokazane u bolesnika s cirozom Child-Pugh stupnja A (vidjeti dio 5.2).

- *Umjereno ili teško oštećenje funkcije jetre*

Povećana izloženost resmetiromu (C_{max} i AUC) opažena je u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre. Resmetirom se ne smije primjenjivati u bolesnika s umjerenim ili teškim (Child-Pugh stupanj B ili C) oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

- *Blago oštećenje funkcije bubrega (eGFR od 60 do 89 ml/min), umjereno oštećenje funkcije bubrega (eGFR od 30 do 59 ml/min) i teško oštećenje funkcije bubrega (eGFR od 15 do 29 ml/min)*

Ne preporučuje se prilagodba doze resmetiroma u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega. Kod umjerenog ili teškog oštećenja funkcije bubrega povećanje izloženosti unutar je očekivane varijabilnosti izloženosti (vidjeti dio 5.2).

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika u dobi ≥ 65 godina (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost resmetiroma u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Peroralna primjena.

Resmetirom se može uzimati s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2).

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Događaji u žučnom mjehuru

U kliničkim ispitivanjima kolecistitis se opaža češće u bolesnika liječenih resmetiromom nego u bolesnika koji su primali placebo. Ako se sumnja na kolecistiju, indicirana su dijagnostička ispitivanja žučnog mjehura i odgovarajuće kliničko praćenje.

Primjena kod drugih bolesti jetre

Resmetirom nije ispitivan u bolesnika s drugim osnovnim bolestima jetre. Resmetirom treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s MASH-om koji boluju od drugih osnovnih bolesti jetre, kao što su autoimune bolesti jetre ili aktivni virusni hepatitis. Resmetirom treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s bolešću jetre povezanom s alkoholom.

Jetreni enzimi

Tijekom liječenja potrebno je periodički provoditi praćenje jetrenih enzima. Ako se sumnja na hepatotoksičnost, liječenje resmetiromom treba obustaviti i nastaviti pratiti kemiju jetre.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Resmetirom se djelomično metabolizira putem enzima CYP2C8.

Učinci drugih lijekova na resmetirom

Inhibitori CYP2C8

U zdravih odraslih ispitanika, klopidoogrel, umjereni inhibitor CYP2C8, povećao je izloženost resmetiromu (1,3 puta u vrijednosti C_{max} i 1,7 puta u AUC-u). Prilagodba doze resmetiroma preporučuje se ako se primjenjuje istodobno s umjerenim inhibitorima CYP2C8. Budući da se uz primjenu jakih inhibitora (npr. gemfibrozila) očekuju veća povećanja, njihova se uporaba ne preporučuje (vidjeti dio 4.2).

Inhibitori OATP1B1, OATP1B3 i BCRP-a

Nisu opažene klinički značajne razlike u farmakokinetici resmetiroma kad se primjenjivao istodobno s ciklosporinom (inhibitorom OATP1B1/1B3 i BCRP-a).

Učinci resmetiroma na druge lijekove

Inhibitori HMG-CoA reduktaze (statini)

Učinak resmetiroma na farmakokinetiku statina (tj. simvastatina, rosuvastatina, pravastatina i atorvastatina) procijenjen je u ispitivanjima provedenima sa zdravim ispitanicima:

- Simvastatin: AUC se povećao 1,7 puta, a C_{max} 1,4 puta nakon jednokratne doze simvastatina od 20 mg s resmetiromom (100 mg na dan).
- Rosuvastatin: AUC se povećao 1,4 puta, a C_{max} 1,8 puta nakon jednokratne doze rosuvastatina od 20 mg s resmetiromom (100 mg na dan).
- Pravastatin: AUC se povećao 1,4 puta, a C_{max} 1,3 puta nakon jednokratne doze pravastatina od 40 mg s resmetiromom (100 mg na dan).
- Atorvastatin: AUC se povećao 1,4 puta bez promjene vrijednosti C_{max} nakon jednokratne doze atorvastatina od 20 mg s resmetiromom (100 mg na dan).

Dozu rosuvastatina i simvastatina treba ograničiti na dnevnu dozu od 20 mg, a dozu pravastatina i atorvastatina treba ograničiti na dnevnu dozu od 40 mg.

Supstrati enzima CYP2C8

Resmetirom je supstrat i blagi inhibitor enzima CYP2C8. U kliničkom ispitivanju u zdravih ispitanika istodobna peroralna primjena jedne doze pioglitazona (15 mg), umjereno osjetljivog supstrata enzima CYP2C8, s resmetiromom (100 mg na dan) rezultirala je povećanjem AUC-a pioglitazona za 1,5 puta, bez promjene vrijednosti C_{max} .

Iako nije potrebna prilagodba doze, preporučuje se kliničko praćenje kad se resmetirom primjenjuje s određenim supstratima enzima CYP2C8 za koje mala povećanja izloženosti mogu dovesti do ozbiljnih nuspojava ili nuspojava povezanih s dozom.

Varfarin

U zdravih ispitanika sa stabilnim međunarodnim normaliziranim omjerom (engl. *international normalized ratio*, INR) primjena resmetiroma (100 mg na dan) tijekom više dana imala je minimalan učinak na AUC i C_{max} R- i S-varfarina. Nije potrebna prilagodba doze.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni resmetiroma u trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu resmetiroma tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se resmetirom i/ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče.

Potrebno je odlučiti treba li prekinuti dojenje ili se suzdržati od liječenja resmetiromom, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nisu dostupni podaci o učincima na plodnost u ljudi. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju ni na kakav izravan ili neizravan učinak na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Resmetirom ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave bile su proljev, mučnina i pruritus.

Proljev se obično pojavio na početku liječenja, bio je blag do umjeren i samoograničavajući, a u prosjeku se povukao nakon 2 do 3 tjedna. Medijan vremena do potpunog nestanka proljeva iznosio je 3 do 4 tjedna. Mučnina se pojavila na početku liječenja i bila je blaga do umjerena, a češće se javljala u bolesnika.

Ostali rijetki događaji uključivali su kolecistitis i urtikariju.

Najčešći razlog za prekid liječenja u svim dobnim skupinama bilo je povlačenje ispitanika.

Tablični popis nuspojava

Ako nije drukčije navedeno, učestalosti nuspojava u tablici 1 temelje se na učestalostima štetnih događaja svih uzroka utvrđenima u bolesnika randomiziranih u dvostruko slijepe skupine u kliničkim ispitivanjima 3. faze (MAESTRO-NASH i MAESTRO-NAFLD-1).

Nuspojave su navedene prema MedDRA-inoj klasifikaciji organskih sustava i učestalosti kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\,000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane redoslijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

Tablica 1: Popis nuspojava lijeka u ispitivanjima MAESTRO-NASH i MAESTRO-NAFLD-1

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost: Nuspojave
Poremećaji živčanog sustava	manje često: omaglica
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često: proljev, mučnina manje često: bol u abdomenu, zatvor, povraćanje rijetko: opstruktivni pankreatitis ²
Poremećaji jetre i žuči	rijetko: kolecistitis ^{1,2} , kolelitijaza nepoznato: hepatotoksičnost
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često: pruritus manje često: osip rijetko: urtikarija

¹ Pojam „kolecistitis” obuhvaća preporučene pojmove: kamenac u žučnom kanalu, žučne kolike, dilatacija žučnjaka, kolecistitis, akutni kolecistitis, kronični kolecistitis i kolangitis.

² U liječenim skupinama zabilježena je veća incidencija kolecistitisa i opstruktivnog pankreatitisa (žučnog kamenca) u usporedbi s placebom. Međutim, za sve skupine liječenja, stope incidencije prilagođene za izloženost (engl. *Exposure Adjusted Incidence Rates*, EAIR) iznosile su za te događaje manje od 1 na 100 bolesnik-godina.

Opis odabranih nuspojava

Povišenja jetrenih enzima

Blaga povećanja srednje vrijednosti razina alanin aminotransferaze (ALT) i aspartat aminotransferaze (AST) opažena su u prva 4 tjedna nakon početka liječenja resmetirom. Ta su povećanja bila češća u bolesnika koji su istodobno primali terapiju statinima. U obje skupine koje su primale resmetirom, srednja vrijednost povišenja vrijednosti ALT-a i AST-a bila je manje od 1,5 puta veća od početne vrijednosti 4 tjedna nakon početka liječenja. Te su se vrijednosti vratile na početnu vrijednost otprilike 8 tjedana nakon početka liječenja.

Pretrage funkcije štitnjače

U bolesnika koji su primali placebo, resmetirom u dozi od 80 mg jednom dnevno i resmetirom u dozi od 100 mg jednom dnevno, zabilježeno je nakon 12 mjeseci smanjenje razina prohormona slobodnog T4 (engl. *free T4*, FT4) uz srednju vrijednost od 2 %, 13 % odnosno 17 % i minimalne promjene aktivnog hormona T3 ili TSH-a. Nije bilo kliničkih nalaza povezanih sa smanjenjem vrijednosti FT4.

Druge posebne populacije

Starije osobe

U kliničkim ispitivanjima resmetiroma, od 1794 bolesnika s MASH-om koji su primali preporučenu dozu (80 mg ili 100 mg), 440 (25 %) bolesnika bilo je u dobi od 65 ili više godina, a 54 (3 %) bolesnika bila su u dobi od 75 ili više godina. Stope prestanka liječenja u starijih bolesnika u dobi ≥ 65 godina u ispitivanju MAESTRO-NASH bile su više kod primjene doze od 100 mg nego 80 mg.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika od lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9. Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima provedenim u zdravih ispitanika, najviša ispitana doza resmetiroma iznosila je 200 mg jednom dnevno tijekom najviše 14 dana, bez prijavljenih dodatnih nuspojava.

Ako dođe do predoziranja, bolesnika treba nadzirati kako bi se opazili znakovi ili simptomi nuspojava (vidjeti dio 4.8) i po potrebi pružila potporna skrb.

Zbog visokog vezivanja na proteine, nije vjerojatno da će se lijek ukloniti hemodijalizom (vidjeti dio 5.2).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi koji djeluju na žuč i jetreno tkivo, lijekovi koji djeluju na jetru, ATK oznaka: A05BA11.

Mehanizam djelovanja

Resmetirom je djelomični agonist beta-receptora hormona štitnjače (engl. *thyroid hormone receptor beta*, THR- β) usmjeren na jetru. U *in vitro* funkcionalnom testu za aktivaciju THR- β -a, primjenom resmetiroma postignuto je 83,8 % maksimalnog odgovora u usporedbi s trijodtironinom (T3), s

vrijednošću EC₅₀ od 0,21 µM. Isti funkcionalni test za agonizam alfa-receptora hormona štitnjače (THR-α) pokazao je djelotvornost od 48,6 % za resmetirom u odnosu na T3, s vrijednošću EC₅₀ od 3,74 µM. THR-β je prevladavajući oblik THR-a u jetri. Stimulacija THR-β-a u jetri poboljšava funkciju mitohondrija i metabolizam lipida te povećava β-oksidaciju masnih kiselina, čime se smanjuju lipotoksične masti jetre, upala i fibroza jetre. Resmetirom kao agonist THR-β-a usmjeren na jetru posebno je relevantan u liječenju MASH-a i dovodi do minimalne aktivnosti izvan ciljnog područja na THR-α u tkivima kao što su srce i kosti.

Farmakodinamički učinci

Sadržaj masti u jetri

Prema mjerenju metodom magnetske rezonancije (engl. *magnetic resonance imaging-proton density fat fraction*, MRI-PDFF) ili parametru kontroliranog prigušenja FibroScan (engl. *FibroScan controlled attenuation parameter*, CAP), primjena resmetiroma smanjuje sadržaj masti u jetri. Smanjenje sadržaja masti u jetri izmjereno je magnetskom rezonancijom (MRI-PDFF) nakon 16 tjedana (prva procjena) i 52 tjedna liječenja. Smanjenje sadržaja masti u jetri na temelju CAP-a zabilježeno je nakon 52 tjedna liječenja.

Smanjenje lipida

Resmetirom snižava razine kolesterola iz lipoproteina niske gustoće (LDL), apolipoproteina B, lipoproteina (a) i triglicerida. Smanjenja u svim mjerama ishoda za lipide zabilježena su prvi put nakon 4 tjedna (prva procjena), održala su se u 24 tjednu i nastavila se tijekom 52 tjedna liječenja.

Prohormon FT4

Smanjene koncentracije prohormona FT4 opažene su na prvoj procjeni nakon 4 tjedna liječenja. Slična smanjenja vrijednosti FT4 zabilježena su i tijekom liječenja.

Globulin koji veže spolne hormone (SHBG)

Na prvoj procjeni nakon 4 tjedna liječenja i nakon duljih razdoblja liječenja, resmetirom je povećao koncentracije globulina koji veže spolne hormone (engl. *sex hormone binding globulin*, SHBG); u odnosu na početnu vrijednost, koncentracija SHBG-a povećala se do 52. tjedna za 145 % (95 % CI: 128; 160 %) uz dozu od 80 mg, 205 % (95 % CI: 182; 229 %) uz dozu od 100 mg i -0,4 % (95 % CI: -4; 2 %) uz placebo. Nije bilo poznatih nuspojava povezanih s povišenjem koncentracije SHBG-a.

Elektrofiziologija srca

U ispitivanju provedenom u zdravih ispitanika, primjena resmetiroma u dozi od 200 mg tijekom 7 dana nije produljila QT interval, PR interval, QRS interval ili promijenila srčanu frekvenciju.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost resmetiroma ispitivana je u jednom multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju u bolesnika s MASH-om i fibrozom jetre (MAESTRO-NASH). Dio ispitivanja MAESTRO-NASH koji se odnosi na ishode nakon 54 mjeseca i dalje je u tijeku. Dvostruke mjere primarnog ishoda 52-tjedne analize bili su učinci resmetiroma u odnosu na placebo na: 1) postotak bolesnika s izliječenim nealkoholnim steatohepatitisom (NASH) (oticanje, tzv. baloniranje hepatocita 0, upala 0,1) povezano sa smanjenjem rezultata za aktivnost nealkoholne masne bolesti jetre (engl. *non-alcoholic fatty liver disease*, NAFLD) od najmanje 2 boda (engl. *NAFLD Activity Score*, NAS) i bez pogoršanja fibroze na biopsiji jetre i 2) histološko poboljšanje u odnosu na početak dokazano kao poboljšanje fibroze od najmanje jednog boda (prema sustavu bodovanja NASH mreže za klinička istraživanja [engl. *NASH Clinical Research Network*, NASH CRN]) na biopsiji jetre bez pogoršanja NAS-a (ukupno tri komponente NAS-a: baloniranje, upala i steatoza).

U ispitivanje MAESTRO-NASH uključeni su bolesnici s metaboličkim faktorima rizika u kojih je početna ili nedavna prijašnja biopsija jetre pokazala nealkoholni steatohepatitis s rezultatom NAS-a od najmanje 4 i fibrozu 2. ili 3. stadija.

Procjena nakon 52 tjedna uključivala je 917 bolesnika s fibrozom stadija F2 ili F3 koji su primali resmetirom u dozi od 80 mg (n = 306), resmetirom u dozi od 100 mg (n = 308) ili placebo (n = 303) jednom dnevno, uz savjetovanje o načinu života u pogledu prehrane i tjelovježbe. Bolesnici su primali stabilne doze lijekova za dijabetes, dislipidemiju i hipertenziju. Bolesnici su stratificirani prema početnom stanju dijabetesa tipa 2 (prisutan / nije prisutan) i stadiju fibroze.

Demografska obilježja i početna obilježja bolesti bila su uravnotežena među skupinama liječenja. Srednja vrijednost (SD) dobi na početku iznosila je 57 (11) godina. Među bolesnicima, njih 25 % bilo je starije od 65 godina, a 2 % bolesnika bilo je u dobi od 75 ili više godina. Sveukupno, 56 % bile su žene, prema etničkoj pripadnosti 21 % bolesnika bili su Hispanoamerikanci, a prema rasnoj pripadnosti bilo je 89 % bijelaca, 3 % ostalih, 3 % Azijaca i 2 % crnaca. Srednja vrijednost ITM-a iznosila je 36 (7), a srednja vrijednost tjelesne težine 101 (23) kg. Početna obilježja bolesti i komorbiditeta prikazana su u tablici 2.

Tablica 2: Početna obilježja bolesti i komorbiditeta u bolesnika s fibrozom stadija F2 i F3 uključenih u ispitivanje MAESTRO-NASH

	Ukupno (n = 917)
Dijabetes tipa 2, n (%)	614 (67)
Hipertenzija, n (%)	715 (78)
Dislipidemija, n (%)	652 (71)
Primjena statina, n (%)	441 (48)
Primjena tiroksina, n (%)	124 (14)
FibroScan VCTE (kPa), medijan (Q1; Q3)	12 (10; 15)
FibroScan CAP (dB/m), medijan (Q1; Q3)	350 (321; 378)
MRI-PDFF (%), medijan (Q1; Q3)	17 (13; 22)
Stadij fibroze	
F2, n (%)	319 (35)
F3, n (%)	583 (64)
NAS pri probiru ≥ 5 , n (%)	770 (84)
ELF rezultat (n = 905), medijan (Q1; Q3)	9,7 (9,2; 10,4)
Fib-4 indeks (n = 915), medijan (Q1; Q3)	1,3 (1,0; 1,8)

Napomena: Bolesnici koji su na početku bili ponovno kategorizirani kao stadij F4 smatrali su se stadijem F3 za potrebe stratifikacije i analize te su uključeni u brojeve onih sa stadijem F3.

Primjenom doza resmetiroma od 80 i 100 mg postignute su obje mjere primarnog ishoda uz statistički značajno poboljšanje u odnosu na placebo u povlačenju NASH-a i poboljšanju fibroze (za 1 stadij) (tablica 3). Intervali pouzdanosti za druge mjere ishoda u ispitivanju nisu bili kontrolirani za višestruka određivanja. Povlačenje NASH-a i poboljšanje fibroze bilo je dosljedno bez obzira na dob, spol, status dijabetesa i početni stadij fibroze. Primjenom obiju doza resmetiroma poboljšalo se i povlačenje NASH-a i poboljšanje fibroze (kombinirano) te smanjenje fibroze za 2 stadija u odnosu na placebo.

Tablica 3: Učinak resmetiroma na mjere primarnog ishoda biopsije jetre u 52. tjednu u bolesnika s fibrozom stadija F2/F3 u ispitivanju MAESTRO-NASH

52. tjedan – mjera ishoda	Resmetirom 80 mg (N = 300)	Resmetirom 100 mg (N = 306)	Placebo (N = 300)
Povlačenje NASH-a (%)	26	30	10
% razlike u odnosu na placebo (95 % CI)	16 (11; 22)	21 (15; 26)	
p-vrijednost	< 0,0001	< 0,0001	
Poboljšanje fibroze (%)	27	29	17
% razlike u odnosu na placebo (95 % CI)	9 (4; 15)	12 (6; 18)	
p-vrijednost	0,0017	< 0,0001	

Napomena: Podaci koji nedostaju smatrani su bolesnicima bez odgovora. Osim toga, isključeno je 11 bolesnika čije su biopsije zbog problema povezanih s bolešću COVID-19 odgođene izvan okvira analize.

Smanjenja početnih razina jetrenih enzima u bolesnika liječenih resmetiromom u odnosu na one koji su primali placebo zabilježena su u 12. tjednu i nastavila su se smanjivati tijekom 1 godine (tablica 4).

Tablica 4: Srednja vrijednost postotne promjene razine jetrenih enzima do 48. tjedna u odnosu na početnu vrijednost u bolesnika s fibrozom stadija F2-F3 – ANCOVA s višestrukom imputacijom na temelju placeba (-CR) (52. tjedan, modificirana populacija s namjerom liječenja – F2/F3)

Parametar	Resmetirom 80 mg N = 305	Resmetirom 100 mg N = 308	Placebo N = 303
ALT (% CFB) u odnosu na placebo (95 % CI)	-17,2 -18,2 (-27,0; -9,5)	-22,5 -23,6 (-32,5; -14,7)	1,0
AST (% CFB) u odnosu na placebo (95 % CI)	-13,8 -17,4 (-25,7; -9,1)	-18,7 -22,2 (-30,7; -13,8)	3,6
GGT (% CFB) u odnosu na placebo (95 % CI)	-21,8 -27,5 (-36,8; -18,1)	-27,4 -32,0 (-42,7; -23,4)	5,7

ANCOVA = analiza kovarijance; % CFB (engl. *percent change from baseline*) = postotna promjena u odnosu na početnu vrijednost; CI (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanosti; CR (engl. *copy reference*) = kopirane referentne vrijednosti
Napomena: n = broj bolesnika za izračun metodom najmanjih kvadrata (LSM) nakon imputacije (imputacija nije provedena za bolesnike bez početnih podataka).

Napomena: U ovu analizu uključeni su bolesnici koji su pri procjeni prikladnosti bili stadij F3, a kod uzimanja početnih vrijednosti ih je patolog rekategorizirao kao stadij F4.

Za niz biomarkera NASH-a, među bolesnicima s povećanom početnom vrijednosti opažena su veća poboljšanja od početne vrijednosti do 52. tjedna u onih liječenih resmetiromom u odnosu na bolesnike koji su primali placebo, uključujući CK-18, rezultat za povećanu fibrozu jetre (engl. *enhanced liver fibrosis*, ELF), PIIINP, TIMP-1 i hijaluronsku kiselinu (HA).

Ukupni rezultati mjera ishoda snimanja potkrijepili su primarnu procjenu, kako je prikazano u tablici u nastavku (tablica 5).

Tablica 5: Srednja vrijednost promjene za mjere ishoda snimanja u 52. tjednu u odnosu na početnu vrijednost u bolesnika s fibrozom stadija F2/F3 – ANCOVA s višestrukom imputacijom na temelju placeba (52. tjedan, modificirana populacija s namjerom liječenja – F2/F3)

Parametar	Resmetirom 80 mg	Resmetirom 100 mg	Placebo
N	294	299	290
Fibroscan VCTE (kPa) (CFB) u odnosu na placebo (95 % CI)	-2,3 -0,82 (-1,7; 0,01)	-3,0 -1,5 (-2,4; -0,7)	-1,5
N	291	298	289
Fibroscan CAP (dB/m) (CFB) u odnosu na placebo (95 % CI)	-36,0 -21,0 (-30,5; -11,6)	-37,1 -22,2 (-31,4; -12,9)	-15,0

ANCOVA = analiza kovarijance; CFB (engl. *change from baseline*) = promjena u odnosu na početnu vrijednost; CI (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanosti; CR (engl. *copy reference*) = kopirane referentne vrijednosti

Napomena: n = broj bolesnika za izračun metodom najmanjih kvadrata (LSM) nakon imputacije (imputacija nije provedena za bolesnike bez početnih podataka).

Napomena: U ovu analizu uključeni su bolesnici koji su pri procjeni prikladnosti bili stadij F3, a kod uzimanja početnih vrijednosti ih je patolog rekategorizirao kao stadij F4.

Primjenom resmetiroma čestice lipida i lipoproteina smanjene su u većoj mjeri nego primjenom placeba (tablica 6). U 24. tjednu resmetirom je uz primjenu obiju ispitivanih doza znatno smanjio LDL-kolesterol, ključnu mjeru sekundarnog ishoda u ispitivanju MAESTRO-NASH.

Tablica 6: Srednja vrijednost postotne promjene LDL-kolesterola do 52. tjedna u odnosu na početnu vrijednost u bolesnika sa stadijem F2/F3

Parametar	Resmetirom 80 mg	Resmetirom 100 mg	Placebo
N	305	308	303
LDL-kolesterol (% CFB) u odnosu na placebo	-13,3 -13,5 (-17,9; -9,5)	-17,6 -17,9 (-22,0; -13,8)	0

Napomena: „N“ se temelji na ukupno 917 bolesnika minus jedan bolesnik iz skupine koja je primala resmetirom u dozi od 80 mg koji nije imao početnu vrijednost LDL-kolesterola.

Napomena: Podaci koji su nedostajali imputirani su višestrukom imputacijom na temelju placeba (CR).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja resmetiroma u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju steatohepatitisa povezanog s metaboličkom disfunkcijom (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Uvjetno odobrenje

Ovaj lijek je odobren prema shemi takozvanog „uvjetnog odobrenja“. To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom lijeku. Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Kod primjene doza jednom dnevno, stanje dinamičke ravnoteže obično se postiže unutar 3 do 6 dana doziranja. Izloženost resmetiromu u stanju dinamičke ravnoteže povećava se proporcionalno dozi kod primjene doza između 40 mg (0,5 puta najniža odobrena preporučena doza) i 100 mg. Izloženost resmetiromu povećava se više nego proporcionalno dozi, za oko 5,6 puta, kod primjene doza između 100 mg i 200 mg (2 puta više od najviše odobrene preporučene doze). Izloženost resmetiromu povećala se 1,5 do 3 puta kod doziranja jednom dnevno; međutim, metabolit MGL-3623 se ne akumulira. Procijenjena sistemska izloženost resmetiromu u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika s

MASH-om dobivena populacijskim farmakokinetičkim modeliranjem sažeto je prikazana u tablici 7 u nastavku. Izloženost resmetiromu slična je u bolesnika s MASH-om s fibrozom stadija F2 i onih s fibrozom stadija F3.

Tablica 7: Procijenjena sistemska izloženost resmetiromu u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika s MASH-om s fibrozom (F2 i F3)

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

Apsorpcija

Nakon primjene višekratnih dnevnih doza resmetiroma od 80 mg ili 100 mg, medijan vremena do maksimalne koncentracije resmetiroma u plazmi (T_{max}) iznosi približno 4 sata.

Učinak hrane

Istodobna primjena s obrokom s visokim udjelom masti (približno 150, 250 i 500 – 600 kalorija koje potječu iz proteina, ugljikohidrata i masti) nije imala klinički relevantan učinak na oralnu bioraspoloživost resmetiroma. Istodobna primjena hrane rezultirala je smanjenjem vrijednosti C_{max} od 33 %, smanjenjem AUC-a od 11 % i odgodom medijana T_{max} za otprilike 2 sata u usporedbi sa stanjem natašte.

Distribucija

Prividni volumen distribucije resmetiroma u stanju dinamičke ravnoteže (Vd/F) u visokoj je korelaciji s tjelesnom težinom. Na temelju populacijske farmakokinetičke analize, u bolesnika s MASH-om s fibrozom stadija F2/F3 i medijanom tjelesne težine od 99 kg, medijan Vd/F u stanju dinamičke ravnoteže iznosio je 62,8 l. Resmetirom je više od 99 % vezan za proteine u plazmi.

Biotransformacija

In vitro ispitivanja pokazala su da se resmetirom djelomično metabolizira enzimom CYP2C8 i da je supstrat transportera, uključujući OATP1B1, OATP1B3 i BCRP.

Resmetirom ima dva glavna metabolita: oksalatnu kiselinu i MGL-3623. MGL-3623 je približno 30 puta manje potentan za THR- β nego resmetirom. U ispitivanju oralne masene bilance s ponovljenim dozama, uz primjenu doze od 100 mg otopine resmetiroma MGL-3623 je činio približno 16 %, a oksalatna kiselina približno 15 % ukupnog AUC-a u plazmi. MGL-3623 se ne akumulira s ponovljenim doziranjem resmetiroma.

Eliminacija

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize, u bolesnika s MASH-om i fibrozom stadija F2/F3, medijan terminalnog poluvijeka resmetiroma u plazmi ($t_{1/2}$) iznosi 4,5 sati. Srednja vrijednost prividnog klirensa (CL/F) u stanju dinamičke ravnoteže iznosi 18,6 l/h (CV %: 64,4).

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

Primjenu resmetiroma treba izbjegavati u bolesnika s dekompenziranom cirozom. Umjereno ili teško oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh stupnja B ili C) povećava C_{max} i AUC resmetiroma, što može povećati rizik od nuspojava.

Dispozicija resmetiroma i njegova metabolita uspoređena je u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (blago [N = 10], umjereno [N = 10] i teško [N = 3], određeno Child-Pugh metodom) koji nisu imali MASH i u ispitanika s normalnom funkcijom jetre (n = 8) nakon ponovljenog doziranja resmetiroma od 80 mg tijekom 6 dana.

U usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom jetre, nakon ponovljenog doziranja resmetiroma od 80 mg tijekom 6 dana, u bolesnika s blagim, umjerenim odnosno teškim oštećenjem funkcije jetre postotni omjer geometrijske srednje vrijednosti AUC-a za resmetirom iznosio je 115 %, 303 % odnosno 2350 %. Postotni omjer geometrijskih srednjih vrijednosti za $C_{\max}$ iznosio je 133 %, 196 %, odnosno 919 % (vidjeti dio 4.2).

Dispozicija resmetiroma i njegova metabolita uspoređena je u bolesnika s MASH-om, s cirozom kod MASH-a kategoriziranom kao blago oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh stupanj A) i necirotičnim MASH-om nakon ponovljenog doziranja resmetiroma od 100 mg tijekom 6 dana. Farmakokinetička dispozicija resmetiroma nije se promijenila u bolesnika s MASH-om i cirozom s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stupanj A) u usporedbi s bolesnicima s necirotičnim MASH-om. Ne preporučuje se prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (ciroza Child-Pugh stupanj A).

Sigurnost i učinkovitost resmetiroma nisu utvrđene u bolesnika s MASH-om i cirozom.

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika resmetiroma i njegova metabolita MGL-3623 procijenjena je u ispitanika s blagim, umjerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega. Izlučivanje putem bubrega manji je put eliminacije. U ispitanika s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije bubrega izloženost resmetiromu bila je usporediva s onom u ispitanika s normalnom funkcijom bubrega i nije bila klinički relevantna. U ispitanika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ($eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), ponovljeno doziranje dovelo je do povećanja AUC-a od približno 1,5 puta i povećanja $C_{\max}$ od 1,3 puta za resmetirom u usporedbi s podudarnim zdravim kontrolnim ispitanicima. Izloženost metabolitu MGL-3623 povećala se u manjoj mjeri. Ta su povećanja ostala unutar varijabilnosti zabilježene u općoj populaciji pri preporučenoj dozi. Važno je da opažene promjene izloženosti nisu bile povezane s klinički značajnim promjenama farmakodinamičkih markera (uključujući hormone štitnjače, lipide i SHBG) ili sigurnosnim signalima. Stoga se prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ne smatra potrebnom (vidjeti dio 4.2).

Druge posebne populacije

Na farmakokinetiku resmetiroma nisu utjecali dob (< 65 godina i ≥ 65 godina), spol ili rasna pripadnost. Učinci etničke pripadnosti nisu procijenjeni.

Rezultati dobiveni za model populacijske farmakokinetike upućuju na brži klirens resmetiroma u bolesnika veće tjelesne težine (vidjeti dio 4.2). U modelu izloženosti i odgovora za resmetirom nije utvrđen nijedan parametar osim tjelesne težine koji je utjecao na parametre djelotvornosti.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti.

Karcinogeneza

U dvogodišnjem ispitivanju na miševima CD-1, primjena resmetiroma u dozi od 100 mg/kg na dan (doza 51 puta veća od maksimalne preporučene doze na temelju AUC-a) dovela je do nastanka leiomioma ili leiomiosarkoma u maternici. U ženki miševa nisu opaženi tumorogeni učinci pri dozama

do 30 mg/kg na dan (14 puta veće od maksimalne preporučene doze na temelju AUC-a) ili u mužjaka miševa pri dozama do 100 mg/kg na dan (35 puta veće od maksimalne preporučene doze na temelju AUC-a).

U dvogodišnjem ispitivanju na štakorima Sprague-Dawley, resmetirom je doveo do nastanka benignog fibroadenoma u mliječnoj žlijezdi mužjaka pri dozi od 30 mg/kg na dan (6,5 puta veća od maksimalne preporučene doze na temelju AUC-a). Nisu opaženi tumorogeni učinci u mužjaka štakora pri dozama do 6 mg/kg na dan (3,7 puta veće od maksimalne preporučene doze na temelju AUC-a) ili u ženki štakora pri dozama do 30 mg/kg na dan (3,4 puta veće od maksimalne preporučene doze na temelju AUC-a).

Plodnost, reproduktivna i razvojna toksičnost

U ispitivanju plodnosti i ranog embrionalnog razvoja u mužjaka i ženki štakora nije bilo štetnih učinaka resmetiroma na plodnost u mužjaka ili ženki, reproduktivne organe, reproduktivnu funkciju ili rani embrionalni razvoj pri peroralnim dozama do 30 mg/kg na dan (6,9 i 2,6 puta veće od maksimalne preporučene doze na temelju AUC-a u mužjaka odnosno ženki).

Nisu opaženi učinci na embriofetalni razvoj u gravidnih ženki štakora liječenih peroralno u dozi do 100 mg/kg na dan (21 puta veća od maksimalne preporučene doze na temelju AUC-a) ili u gravidnih ženki kunića liječenih peroralno u dozi do 30 mg/kg na dan (2,8 puta veća od maksimalne preporučene doze na temelju AUC-a) tijekom razdoblja organogeneze.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

mikrokristalična celuloza
manitol
umrežena karmelozanatrij
koloidni bezvodni silicijev dioksid
magnezijev stearat

Ovojnica tablete

Rezdiffra 60 mg filmom obložene tablete
poli(vinilni alkohol)
titanijev dioksid (E171)
makrogol
talk

Rezdiffra 80 mg filmom obložene tablete
poli(vinilni alkohol)
titanijev dioksid (E171)
makrogol
talk
žuti željezov oksid (E172)

Rezdiffra 100 mg filmom obložene tablete
poli(vinilni alkohol)
titanijev dioksid (E171)
makrogol

talk
žuti željezov oksid (E172)
crveni željezov oksid (E172)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Rezdiffra filmom obložene tablete isporučuju se u PVC/PCTFE blisterima s aluminijskom folijom.

Pakiranje od 28 filmom obloženih tableta.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Dublin
D06 H685
Irska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 18. kolovoza 2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u članku 9. Uredbe (EZ) br. 507/2006 i u skladu s time, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će dostavljati PSUR-eve svakih 6 mjeseci.

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Budući da je ovo uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet, sukladno članku 14.-a Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
Kako bi se potvrdile djelotvornost i sigurnost primjene resmetiroma u odraslih osoba sa steatohepatitisom povezanim s necirotičnom metaboličkom disfunkcijom (MASH) i umjerenom do uznapredovalom fibrozom jetre (stadiji fibroze F2 do F3), nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora dostaviti konačne rezultate ispitivanja MGL-3196-11 (MAESTRO-NASH), dvostruko slijepog, randomiziranog, placebo kontroliranog ispitivanja faze III.	31. ožujka 2029.
Kako bi se potvrdile djelotvornost i sigurnost primjene resmetiroma u odraslih osoba sa steatohepatitisom povezanim s necirotičnom metaboličkom disfunkcijom (MASH) i umjerenom do uznapredovalom fibrozom jetre (stadiji fibroze F2 do F3), nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora dostaviti konačne rezultate ispitivanja MGL-3196-19 (MAESTRO-NASH OUTCOMES), dvostruko slijepog, randomiziranog, placebo kontroliranog ispitivanja faze III.	31. ožujka 2028.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Rezdiffra 60 mg filmom obložene tablete
resmetirom

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadržava 60 mg resmetiroma.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta
28 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Dublin
D06 H685
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/1962/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Rezdiffra 60 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Rezdiffra 60 mg filmom obložene tablete
resmetirom

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Rezdiffra 80 mg filmom obložene tablete
resmetirom

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadržava 80 mg resmetiroma.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta
28 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U
PROMET**

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Dublin
D06 H685
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/1962/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Rezdiffra 80 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Rezdiffra 80 mg filmom obložene tablete
resmetirom

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. OSTALO

POJEDINOSTI KOJE SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Rezdiffra 100 mg filmom obložene tablete
resmetirom

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadržava 100 mg resmetiroma.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta
28 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Dublin
D06 H685
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/1962/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Rezdiffra 100 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Rezdiffra 100 mg filmom obložene tablete
resmetirom

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Rezdiffra 60 mg filmom obložene tablete
Rezdiffra 80 mg filmom obložene tablete
Rezdiffra 100 mg filmom obložene tablete
resmetirom

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Vidjeti dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Rezdiffra i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Rezdiffra
3. Kako uzimati lijek Rezdiffra
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Rezdiffra
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Rezdiffra i za što se koristi

Rezdiffra sadrži djelatnu tvar resmetirom.

Rezdiffra je lijek koji se koristi u odraslih osoba za liječenje steatohepatitisa povezanog s metaboličkom disfunkcijom. To je bolest jetre u kojoj se mast nakuplja u jetri, što može dovesti do upale i oštećenja jetrenih stanica. Rezdiffra se primjenjuje u odraslih osoba koje su pretrpjele upalu i oštećenje stanica, što je dovelo do umjerenog (fibroza 2. stadija) ili značajnog stvaranja ožiljnog tkiva (fibroza 3. stadija).

Djelatna tvar lijeka Rezdiffra, resmetirom, djeluje tako da se veže za protein koji se naziva beta-receptor hormona štitne žlijezde (THR-β) i aktivira ga u vrsti jetrenih stanica koje se nazivaju hepatociti. U bolesnika sa steatohepatitisom povezanim s metaboličkom disfunkcijom djelovanje THR-β je smanjeno. Aktivirajući THR-β u jetri, resmetirom povećava razgradnju masti. Time se smanjuje količina masti koja se čuva u jetri, što može pomoći smanjiti upalu, fibrozu i poboljšati funkciju jetre.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Rezdiffra

Nemojte uzimati lijek Rezdiffra

- ako ste alergični na resmetirom ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete lijek Rezdiffra.

Posebno obavijestite liječnika:

- ako imate druge probleme s jetrom osim steatohepatitisa povezanog s metaboličkom disfunkcijom, kao što su infekcija jetre, uključujući virusni hepatitis (upalu jetre uzrokovanu virusnom infekcijom) ili bilo koja bolest jetre koja uključuje imunosni sustav (prirodnu obranu tijela). To uključuje autoimuni hepatitis (upalu jetre koju uzrokuje imunosni sustav koji napada vlastite stanice tijela) i primarni bilijarni kolangitis (oštećenje jetre koje nastaje kada imunosni sustav napada žučne kanale, cijevi koje prenose žuč iz jetre);
- ako pijete alkoholna pića ili imate oštećenje jetre zbog konzumacije alkohola;
- ako imate probleme sa žučnim mjehurom, uključujući žučne kamence (kamence koji se obično sastoje od kolesterola, a stvaraju se u žučnom mjehuru).

Djeca i adolescenti

Nemojte davati ovaj lijek djeci i adolescentima mlađima od 18 godina. Nije poznato je li lijek Rezdiffra za njih siguran i učinkovit.

Drugi lijekovi i Rezdiffra

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova jer ti lijekovi mogu povećati razinu lijeka Rezdiffra u tijelu, a to može povećati rizik od nuspojava lijeka Rezdiffra:

- *klopidogrel* (za smanjivanje zgrušavanja krvi)
- *deferasiroks* (za uklanjanje viška željeza iz tijela)
- *gemfibrozil* (za snižavanje razine masnoća u krvi)
- *teriflunomid* (za liječenje multiple skleroze).

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova jer lijek Rezdiffra može povećati razine tih lijekova u tijelu, a to može povećati rizik od nuspojava tih lijekova:

- *atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin* (skupina lijekova koji se nazivaju statini, za smanjenje razine kolesterola)
- *pioglitazon* (ili drugi takozvani supstrati CYP2C8, posebna klasa lijekova za liječenje šećerne bolesti).

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Lijek Rezdiffra nije ispitivan u trudnica. Ne preporučuje se koristiti lijek Rezdiffra tijekom trudnoće.

Nije poznato može li lijek Rezdiffra prijeći u majčino mlijeko i utjecati na dijete. Liječnik će Vam pomoći odlučiti trebate li prestati dojiti ili izbjegavati liječenje lijekom Rezdiffra, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist lijeka Rezdiffra za majku.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ovaj lijek ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

Rezdiffra sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati lijek Rezdiffra

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Koliko lijeka morate uzeti

Lijek Rezdiffra dostupan je u obliku tableta koje se uzimaju kroz usta, a mogu se uzimati s hranom ili bez nje. Doza lijeka Rezdiffra temelji se na Vašoj tjelesnoj težini. Za bolesnike tjelesne težine:

- manje od 100 kg, preporučena doza iznosi 80 mg jednom dnevno.
- 100 kg ili više, preporučena doza iznosi 100 mg jednom dnevno.

Liječnik Vam može prilagoditi dozu ovisno o funkciji jetre i o tome uzimate li određene lijekove (pogledajte dio „Drugi lijekovi i Rezdiffra”).

Ako uzmete više lijeka Rezdiffra nego što ste trebali

Obratite se liječniku ako ste uzeli ili mislite da ste uzeli previše lijeka Rezdiffra.

Ako ste zaboravili uzeti lijek Rezdiffra

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.

Ako prestanete uzimati lijek Rezdiffra

Nemojte prestati uzimati lijek Rezdiffra bez prethodnog savjetovanja sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga.

Kada počnete uzimati lijek Rezdiffra, mogu Vam se pojaviti mučnina i proljev. Te su nuspojave većinom blage i često se povuku same od sebe za manje od 3 tjedna. Ako se ti problemi ne povuku u roku od 3 tjedna ili ako se pogoršaju, obratite se svojem liječniku.

Vrlo često (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba):

- proljev
- mučnina

Često (mogu se pojaviti u manje od 1 na 10 osoba):

- svrbež (pruritus)

Manje često (mogu se pojaviti u manje od 1 na 100 osoba):

- povraćanje
- bol u području trbuha (abdomena)
- zatvor
- osip
- omaglica

Rijetko (mogu se pojaviti u manje od 1 na 1000 osoba):

- upala gušterače zbog začepljenja (opstruktivni pankreatitis)
- žučni kamenci (kolelitijaza)
- upala žučnog mjehura (kolecistitis) ili problemi s gušteračom ili žučnim kanalom
- osip koji svrbi (urtikarija)

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- odstupanja u rezultatima pretraga funkcije jetre (hepatotoksičnost)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Rezdiffra

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisterima iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Rezdiffra sadrži

- Djelatna tvar je resmetirom.
Jedna filmom obložena tableta sadrži:
 - Rezdiffra 60 mg: 60 mg resmetiroma.
 - Rezdiffra 80 mg: 80 mg resmetiroma.
 - Rezdiffra 100 mg: 100 mg resmetiroma.
- Drugi sastojci su:
 - *Jezgra tablete:* mikrokristalična celuloza, manitol, umrežena karmelozanatrij (pogledajte dio 2. „Rezdiffra sadrži natrij”), koloidni bezvodni silicijev dioksid, magnezijev stearat.

- *Film-ovojnica tablete:* poli(vinilni alkohol), titanijev dioksid (E171), makrogol, talk.
- Rezdiffra 80 mg filmom obložene tablete sadrže i žuti željezov oksid (E172).
- Rezdiffra 100 mg filmom obložene tablete sadrže i žuti željezov oksid (E172) i crveni željezov oksid (E172).

Kako Rezdiffra izgleda i sadržaj pakiranja

Rezdiffra 60 mg filmom obložene tablete bijele su, ovalne, filmom obložene tablete dimenzija 6,4 mm x 12,2 mm s oznakom „P60” na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.

Rezdiffra 80 mg filmom obložene tablete žute su, ovalne, filmom obložene tablete dimenzija 7,1 mm x 13,5 mm s oznakom „P80” na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.

Rezdiffra 100 mg filmom obložene tablete bež su do ružičaste, ovalne, filmom obložene tablete dimenzija 7,6 mm x 14,6 mm s oznakom „P100” na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.

Rezdiffra filmom obložene tablete pakirane su u PVC/PCTFE blistere s aluminijskom folijom.

Veličina pakiranja

28 filmom obloženih tableta

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Dublin
D06 H685
Irska

Proizvođač

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ovom lijeku izdano je „uvjetno odobrenje”. To znači da će biti dostavljeno još dodatnih podataka o ovom lijeku. Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.