

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere il paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rezdiffra 60 mg compresse rivestite con film
Rezdiffra 80 mg compresse rivestite con film
Rezdiffra 100 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Rezdiffra 60 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 60 mg di resmetirom.

Rezdiffra 80 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 80 mg di resmetirom.

Rezdiffra 100 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di resmetirom.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Rezdiffra 60 mg compresse rivestite con film

Comprese bianche, ovali, rivestite con film, con la dicitura "P60" impressa su un lato e lisce sull'altro lato. Dimensioni approssimative della compressa 6,4 mm x 12,2 mm.

Rezdiffra 80 mg compresse rivestite con film

Comprese gialle, ovali, rivestite con film, con la dicitura "P80" impressa su un lato e lisce sull'altro lato. Dimensioni approssimative della compressa 7,1 mm x 13,5 mm.

Rezdiffra 100 mg compresse rivestite con film

Comprese di colore da beige a rosato, ovali rivestite con film, con la dicitura "P100" impressa su un lato e lisce sull'altro lato. Dimensioni approssimative della compressa 7,6 mm x 14,6 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Rezdiffra è indicato in associazione a dieta ed esercizio fisico per il trattamento di adulti affetti da steatoepatite associata a disfunzione metabolica (MASH) non cirrotica con fibrosi epatica da moderata ad avanzata (stadi della fibrosi da F2 a F3).

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La posologia si basa sul peso corporeo del paziente (vedere paragrafo 5.2):

- Per i pazienti con peso < 100 kg, la dose raccomandata è di 80 mg da assumere per via orale una volta al giorno.
- Per i pazienti con peso ≥ 100 kg, la dose raccomandata è di 100 mg da assumere per via orale una volta al giorno.

Dosi saltate o ritardate

Se dimentica una dose di resmetirom, il paziente deve assumere la dose successiva all'orario previsto. Non si deve assumere una dose doppia per compensare la dose saltata.

Inibitori del CYP2C8

Non è raccomandato l'uso concomitante di resmetirom con inibitori potenti del CYP2C8 (ad es. gemfibrozil). In caso di uso concomitante di resmetirom con un inibitore moderato del CYP2C8 (ad es. clopidogrel, deferasiroxi, teriflunomide), la dose di resmetirom deve essere ridotta da 100 mg a 80 mg per i pazienti di peso ≥ 100 kg e da 80 mg a 60 mg per i pazienti di peso < 100 kg (vedere paragrafo 4.5).

Popolazioni speciali

Compromissione epatica

- *Compromissione epatica lieve*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh A). La sicurezza e l'efficacia non sono state dimostrate nella cirrosi di Child-Pugh A (vedere paragrafo 5.2).

- *Compromissione epatica moderata o severa*

Nei pazienti con compromissione epatica moderata o severa è stato osservato un aumento dell'esposizione (C_{max} e AUC) di resmetirom. Resmetirom non deve essere usato in pazienti con compromissione epatica moderata o severa (Child-Pugh B o C) (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

- *Compromissione renale lieve (eGFR da 60 a 89 mL/min), compromissione renale moderata (eGFR da 30 a 59 mL/min) e compromissione renale severa (eGFR da 15 a 29 mL/min)*

Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose di resmetirom in pazienti con compromissione renale lieve, moderata o severa. Nell'insufficienza renale moderata o severa l'aumento dell'esposizione rientra nella variabilità prevista dell'esposizione (vedere paragrafo 5.2).

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti di età ≥ 65 anni (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di resmetirom nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Resmetirom può essere assunto con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2).

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Eventi a carico della cistifellea

Negli studi clinici, la colecistite è stata osservata più spesso nei pazienti trattati con resmetirom rispetto ai pazienti trattati con placebo. In caso di sospetta colelitiasi, sono indicati studi diagnostici sulla cistifellea e un adeguato follow-up clinico.

Uso in altre malattie epatiche

Resmetirom non è stato studiato in pazienti con altre malattie epatiche sottostanti. Resmetirom deve essere usato con cautela nei pazienti affetti da MASH con altre malattie epatiche sottostanti, come le malattie epatiche autoimmuni o l'epatite virale attiva. Resmetirom deve essere usato con cautela nei pazienti con malattie epatiche legate all'alcol.

Enzimi epatici

Durante il trattamento, effettuare periodicamente il monitoraggio degli enzimi epatici. In caso di sospetta epatotossicità, interrompere il trattamento con resmetirom e continuare a monitorare la chimica epatica.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè è essenzialmente "senza sodio".

4.5. Interazione con altri medicinali e altre forme di interazione

Resmetirom viene parzialmente metabolizzato dal CYP2C8.

Effetti di altri medicinali su resmetirom

Inibitori del CYP2C8

Clopidogrel, un inibitore moderato del CYP2C8, ha aumentato l'esposizione a resmetirom (1,3 volte la C_{max} e 1,7 volte l'AUC) in soggetti adulti sani. L'aggiustamento della dose di resmetirom è raccomandato se usato in concomitanza con inibitori moderati del CYP2C8. Poiché si prevede un

aumento maggiore con inibitori potenti (ad es. gemfibrozil), il loro uso non è raccomandato (vedere paragrafo 4.2).

Effetti di resmetirom su altri medicinali

Inibitori della HMG-CoA reduttasi (statine)

L'effetto di resmetirom sulla farmacocinetica delle statine (cioè simvastatina, rosuvastatina, pravastatina e atorvastatina) è stato valutato in studi condotti su soggetti sani:

- Simvastatina: l'AUC è aumentata di 1,7 volte e la C_{max} di 1,4 volte a seguito di una singola dose di simvastatina 20 mg con resmetirom (100 mg/die).
- Rosuvastatina: l'AUC è aumentata di 1,4 volte e la C_{max} di 1,8 volte a seguito di una singola dose di rosuvastatina da 20 mg con resmetirom (100 mg/die).
- Pravastatina: l'AUC è aumentata di 1,4 volte e la C_{max} di 1,3 volte a seguito di una singola dose di pravastatina da 40 mg con resmetirom (100 mg/die).
- Atorvastatina: l'AUC è aumentata di 1,4 volte senza alcun cambiamento della C_{max} a seguito di una singola dose di atorvastatina da 20 mg con resmetirom (100 mg/die).

La dose di rosuvastatina e simvastatina deve essere limitata a una dose giornaliera di 20 mg, mentre quella di pravastatina e atorvastatina deve essere limitata a una dose giornaliera di 40 mg.

Substrati del CYP2C8

Resmetirom è un substrato e un inibitore debole del CYP2C8. In uno studio clinico su soggetti sani, la somministrazione concomitante di una singola dose orale di pioglitazone (15 mg), un substrato del CYP2C8 moderatamente sensibile, con resmetirom (100 mg/die) ha determinato un aumento di 1,5 volte dell'AUC del pioglitazone, senza variazioni della C_{max} .

Sebbene non sia necessario alcun aggiustamento della dose, si raccomanda il monitoraggio clinico quando si utilizza resmetirom con determinati substrati del CYP2C8 per i quali piccoli aumenti dell'esposizione possono portare a reazioni avverse gravi o correlate alla dose.

Inibitori di OATP1B1, OATP1B3 e BCRP

Non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di resmetirom in caso di uso concomitante con ciclosporina (un inibitore di OATP1B1/1B3 e BCRP).

Warfarin

In soggetti sani con INR stabile, la somministrazione di resmetirom (100 mg/die) per più giorni ha avuto un effetto minimo sull'AUC e sulla C_{max} di R- e S-warfarin. Non è necessario alcun aggiustamento della dose.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non esistono dati relativi all'uso di resmetirom in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti in termini di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di resmetirom durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se resmetirom e/o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o astenersi dalla terapia con resmetirom tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non sono disponibili dati sulla fertilità negli esseri umani. Gli studi sugli animali non indicano alcun effetto diretto o indiretto sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Resmetirom non altera, o altera in modo trascurabile, la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse segnalate più frequentemente sono diarrea, nausea e prurito.

La diarrea si è manifestata tipicamente all'inizio del trattamento, era da lieve a moderata e autolimitante, risolvendosi in media in 2-3 settimane. Il tempo mediano per una completa risoluzione della diarrea è stato di 3-4 settimane. La nausea si è verificata all'inizio del trattamento ed è stata da lieve a moderata, più comunemente osservata nelle pazienti di sesso femminile.

Altri eventi rari includono colecistite e orticaria.

Il motivo più comune che ha portato all'interruzione del trattamento in tutte le fasce di età è stato il ritiro da parte del soggetto.

Tabella delle reazioni avverse

Salvo diversa indicazione, le frequenze delle reazioni avverse riportate nella tabella 1 si basano sulle frequenze degli eventi avversi per tutte le cause identificate in pazienti randomizzati ai bracci di trattamento in doppio cieco degli studi clinici di fase 3 (MAESTRO-NASH e MAESTRO-NAFLD-1).

Le reazioni avverse sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e alla relativa frequenza: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); molto raro ($< 1/10\,000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1. Elenco delle reazioni avverse negli studi MAESTRO-NASH e MAESTRO-NAFLD-1

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza: reazioni avverse
Patologie del sistema nervoso	Non comune: capogiro
Patologie gastrointestinali	Molto comune: diarrea, nausea Non comune: dolore addominale, stipsi, vomito Rara: pancreatite ostruttiva ²
Patologie epatobiliari	Rara: colecistite ^{1,2} , colelitiasi Non nota: epatotossicità
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune: prurito Non comune: eruzione cutanea Rara: orticaria

¹ Il termine “colecistite” comprende i termini preferiti di calcolo del dotto biliare, colica biliare, dilatazione biliare, colecistite, colecistite acuta, colecistite cronica e colangite.

² Nei bracci di trattamento è stata osservata una maggiore incidenza di colecistite e pancreatite ostruttiva (calcolo biliare) rispetto al placebo. Tuttavia, i tassi di incidenza corretti per l'esposizione (EAIR) per questi eventi sono stati inferiori a 1 per 100 anni-paziente per tutti i bracci di trattamento.

Descrizione di reazioni avverse particolari

Aumenti degli enzimi epatici

Lievi aumenti medi dei livelli medi di alanina aminotransferasi (ALT) e di aspartato aminotransferasi (AST) sono stati osservati nelle prime 4 settimane dopo l'inizio del trattamento con resmetirom. Questi aumenti sono stati più comuni nei pazienti in terapia concomitante con statine. In entrambi i bracci di dosaggio di resmetirom, l'aumento medio dei valori di ALT e AST era inferiore a 1,5 volte il valore basale a 4 settimane dall'inizio del trattamento. Questi valori sono tornati al basale all'incirca 8 settimane dopo l'inizio del trattamento.

Test di funzionalità tiroidea

A 12 mesi è stata osservata una diminuzione media dei livelli di T4 senza proormoni (FT4) del 2 %, 13 % e 17 % rispettivamente in pazienti che hanno ricevuto placebo, resmetirom 80 mg una volta al giorno e resmetirom 100 mg una volta al giorno, con variazioni minime dell'ormone attivo T3 o del TSH. Non sono stati riscontrati risultati clinici associati a diminuzioni di FT4.

Altre popolazioni speciali

Anziani

Dei 1 794 pazienti con MASH negli studi clinici di resmetirom ai quali è stata somministrata la dose raccomandata (80 mg o 100 mg), 440 (25 %) avevano un'età pari o superiore a 65 anni e 54 (3 %) avevano un'età pari o superiore a 75 anni. I tassi di interruzione tra i pazienti di età ≥ 65 anni nello studio MAESTRO-NASH erano superiori nei pazienti trattati con 100 mg rispetto ai pazienti trattati con 80 mg.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9. Sovradosaggio

Negli studi clinici condotti su soggetti sani, la dose massima di resmetirom testata è stata di 200 mg una volta al giorno per un massimo di 14 giorni, senza segnalazioni di ulteriori reazioni avverse.

In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere monitorato per rilevare segni o sintomi di reazioni avverse (vedere paragrafo 4.8) e devono essere fornite cure di supporto, se necessario.

È improbabile che il medicinale venga eliminato mediante emodialisi a causa del legame elevato con le proteine (vedere paragrafo 5.2).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: terapia della bile e del fegato, terapia del fegato, codice ATC: A05BA11.

Meccanismo d'azione

Resmetirom è un agonista parziale del recettore degli ormoni tiroidei beta (THR- β) con azione diretta al fegato. Resmetirom ha prodotto l'83,8 % della risposta massima rispetto alla triiodotironina (T3), con un valore EC₅₀ di 0,21 μ M in un saggio funzionale *in vitro* per l'attivazione del recettore THR- β . Lo stesso test funzionale per l'agonismo del recettore degli ormoni tiroidei alfa (THR- α) ha mostrato un'efficacia del 48,6 % per resmetirom rispetto al T3, con una EC₅₀ di 3,74 μ M. THR- β è la forma predominante di THR nel fegato. La stimolazione del recettore THR- β nel fegato migliora la funzione mitocondriale e il metabolismo dei lipidi e aumenta la β -ossidazione degli acidi grassi, riducendo in tal modo il grasso epatico lipotossico, l'infiammazione e la fibrosi epatica. L'agonismo di THR- β con azione diretta al fegato di resmetirom è particolarmente rilevante nel trattamento della MASH e comporta una minima attività off-target su THR- α in tessuti come il cuore e le ossa.

Effetti farmacodinamici

Contenuto di grassi del fegato

Resmetirom riduce il contenuto di grassi del fegato misurato mediante la risonanza magnetica che valuta la frazione grassa in base alla densità di protoni (magnetic resonance imaging-proton density fat fraction, RMI-PDFF) o il parametro di attenuazione controllata (CAP) misurato attraverso FibroScan. Sono state osservate riduzioni del contenuto di grasso epatico, valutato con RMI-PDFF, dopo 16 (la prima valutazione) e 52 settimane di trattamento. A 52 settimane di trattamento sono state osservate riduzioni del contenuto di grasso epatico valutato in base al CAP.

Riduzione dei lipidi

Resmetirom riduce i livelli ematici di colesterolo LDL (lipoproteine a bassa densità), apolipoproteina B, lipoproteina (a) e i livelli di trigliceridi. Le riduzioni di tutti gli endpoint lipidici sono state osservate inizialmente dopo 4 settimane (la prima valutazione) e si sono mantenute fino a 24 e 52 settimane di trattamento.

Proormone FT4

Concentrazioni ridotte di proormone FT4 sono state osservate alla prima valutazione a 4 settimane di trattamento. Durante il trattamento sono state osservate diminuzioni analoghe di FT4.

Globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG)

Resmetirom ha aumentato le concentrazioni di globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG) alla prima valutazione a 4 settimane di trattamento e a periodi di trattamento più lunghi; alla settimana 52,

la SHBG è aumentata del 145 % rispetto al basale (IC al 95 %: 128, 160 %) per 80 mg, 205 % (IC 95 %: 182, 229 %) per 100 mg e -0,4 % (IC al 95 %: -4, 2 %) per il placebo. Non sono state associate reazioni avverse note all'aumento della SHBG.

Elettrofisiologia cardiaca

A una dose di 200 mg somministrata per 7 giorni, resmetirom non ha prolungato l'intervallo QT, l'intervallo PR, l'intervallo QRS o alterato la frequenza cardiaca in uno studio condotto su soggetti sani.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di resmetirom è stata studiata in uno studio clinico multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, in pazienti affetti da MASH con fibrosi epatica (MAESTRO-NASH). La parte relativa agli esiti a 54 mesi di MAESTRO-NASH rimane in corso. I due endpoint primari dell'analisi di 52 settimane sono stati gli effetti di resmetirom rispetto al placebo su: 1) la percentuale di pazienti con risoluzione della NASH (ballooning 0, infiammazione 0,1) associata ad almeno una riduzione di 2 punti del punteggio di attività della NAFLD (NAS) e senza peggioramento della fibrosi tramite biopsia epatica, e 2) il miglioramento istologico rispetto al basale dimostrato da almeno un miglioramento di 1 punto della fibrosi (sistema della rete di ricerca clinica [CRN] della NASH) tramite biopsia epatica senza peggioramento della NAS (totale di tre componenti della NAS: ballooning, infiammazione e steatosi).

I pazienti con fattori di rischio metabolici inclusi in MAESTRO-NASH avevano una biopsia epatica al basale o storica recente che mostrava NASH (steatosi epatica non alcolica) con un punteggio NAS di almeno 4 e stadio della fibrosi 2 o 3.

La valutazione di 52 settimane ha coinvolto 917 pazienti affetti da fibrosi F2 o F3 che hanno ricevuto resmetirom 80 mg (n=306), resmetirom 100 mg (n=308) o placebo (n=303) una volta al giorno, in aggiunta alla consulenza sullo stile di vita in relazione a dieta ed esercizio fisico. I pazienti assumevano dosi stabili di medicinali per il diabete, la dislipidemia e l'ipertensione. I pazienti sono stati stratificati in base allo stato basale di diabete di tipo 2 (presente/assente) e allo stadio della fibrosi

Le caratteristiche demografiche e le caratteristiche patologiche al basale erano bilanciate tra i bracci di trattamento. L'età media (DS) al basale era di 57 (11) anni. Il 25 % dei pazienti aveva più di 65 anni e il 2 % dei pazienti aveva almeno 75 anni. Nel complesso, il 56 % era rappresentato da donne, l'etnia era per il 21 % ispanica e le popolazioni annoveravano l'89 % di bianchi, il 3 % di altri gruppi, il 3 % di asiatici e il 2 % di neri. L'indice di massa corporea medio era pari a 36 (7) e il peso corporeo medio era di 101 (23) kg. Le caratteristiche della malattia al basale e della comorbidità sono riportate nella tabella 2.

Tabella 2. Caratteristiche della malattia al basale e della comorbidità in pazienti F2 e F3 arruolati nello studio MAESTRO-NASH

	Nel complesso (N=917)
Diabete di tipo 2, n. (%)	614 (67)
Ipertensione, n. (%)	715 (78)
Displidemia, n. (%)	652 (71)
Uso di statine, n. (%)	441 (48)
Uso di tiroxina, n. (%)	124 (14)
FibroScan VCTE (kPa), mediana (Q1, Q3)	12 (10, 15)
FibroScan CAP (dB/m), mediana (Q1, Q3)	350 (321, 378)
RMI-PDFF (%), mediana (Q1, Q3)	17 (13, 22)
Stadio della fibrosi	
F2, n. (%)	319 (35)
F3, n. (%)	583 (64)
NAS allo screening ≥ 5 , n. (%)	770 (84)
Punteggio ELF (n = 905), mediano (Q1, Q3)	9,7 (9,2; 10,4)
Indice Fib-4 (n = 915), mediano (Q1, Q3)	1,3 (1,0; 1,8)

Nota. I pazienti trattati con F4 al basale sono stati considerati F3 ai fini della stratificazione e dell'analisi e sono inclusi nei numeri F3.

Le dosi da 80 e 100 mg di resmetirom hanno raggiunto entrambi gli endpoint primari registrando un miglioramento statisticamente significativo rispetto al placebo nella risoluzione della NASH e nel miglioramento della fibrosi (di 1 stadio) (Tabella 3). Gli intervalli di confidenza per altri endpoint dello studio non sono stati controllati per determinazioni multiple. La risoluzione della NASH e il miglioramento della fibrosi sono stati coerenti indipendentemente dall'età, dal sesso, dallo stato del diabete e dallo stadio della fibrosi al basale. Anche la risoluzione della NASH e il miglioramento della fibrosi (in combinazione) e la riduzione di due stadi della fibrosi hanno registrato un'evoluzione con entrambe le dosi di resmetirom rispetto al placebo (Tabella 3).

Tabella 3. Effetto di resmetirom nei pazienti F2/F3 alla settimana 52 sugli endpoint primari di biopsia epatica dello studio MAESTRO-NASH

Endpoint della settimana 52	Resmetirom 80 mg (N=300)	Resmetirom 100 mg (N=306)	Placebo (N=300)
Risoluzione della NASH (%)	26	30	10
% di differenza rispetto al placebo (IC 95 %)	16 (11, 22)	21 (15, 26)	
valore p (p-value)	< 0,0001	< 0,0001	
Miglioramento della fibrosi (%)	27	29	17
% di differenza rispetto al placebo (IC 95 %)	9 (4, 15)	12 (6, 18)	
valore p (p-value)	0,0017	< 0,0001	

Nota. I dati mancanti sono stati considerati come non rispondenti. Inoltre, sono stati esclusi 11 pazienti le cui biopsie sono state ritardate al di fuori della finestra di analisi a causa di problemi legati al COVID.

Sono state osservate riduzioni degli enzimi epatici rispetto ai valori basali alla settimana 12 nei pazienti trattati con resmetirom rispetto a quelli trattati con placebo e tali riduzioni sono proseguite nel corso di un anno (Tabella 4).

Tabella 4. Variazione percentuale media rispetto al basale degli enzimi epatici alla settimana 48 nei pazienti F2-F3 – Analisi ANCOVA con imputazione multipla basata sul placebo (-CR) (Popolazione intent to treat modificata – settimana 52 – F2/F3)

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

ANCOVA = analisi di covarianza; %CFB = variazione percentuale rispetto al basale; IC = intervallo di confidenza; CR = riferimento copia

Nota: n = numero di pazienti utilizzati per calcolare la LSM dopo l'imputazione (l'imputazione non è stata effettuata per i pazienti senza dati al basale).

Nota. I pazienti che erano F3 al momento dell'ammissibilità e che sono stati sottoposti a una nuova valutazione come F4 al basale da parte di un patologo sono inclusi in questa analisi.

% CFB = variazione percentuale rispetto al basale

Per una serie di biomarcatori NASH, nei pazienti valori basali elevati, sono stati osservati miglioramenti maggiori, rispetto al basale alla settimana 52 nei pazienti trattati con resmetirom rispetto ai pazienti che hanno ricevuto il placebo, tra cui CK-18, punteggio ELF, PIIINP, TIMP-1 e acido ialuronico.

Nel complesso, i risultati degli endpoint di imaging supportano la valutazione primaria, come mostrato nella tabella seguente (Tabella 5).

Tabella 5. Variazione media rispetto al basale per gli endpoint di imaging alla settimana 52 in pazienti F2/F3 – ANCOVA con imputazione multipla basata su placebo (CR) (Settimana 52, popolazione intent-to-treat modificata – F2/F3)

Parametro	Resmetirom 80 mg	Resmetirom 100 mg	Placebo
N	294	299	290
Fibroscan VCTE (kPa) (CFB) Rispetto al placebo (IC al 95 %)	-2,3 -0,82 (-1,7; 0,01)	-3,0 -1,5 (-2,4; -0,7)	-1,5
N			
Capsula di chiusura di Fibroscan (dB/m) (CFB) Rispetto al placebo (IC al 95 %)	291 -36,0 -21,0 (-30,5; -11,6)	298 -37,1 -22,2 (-31,4; -12,9)	289 -15,0

ANCOVA = analisi di covarianza; CFB = variazione rispetto al basale; IC = intervallo di confidenza; CR = riferimento copia
Nota: n = numero di pazienti utilizzati per calcolare la LSM dopo l'imputazione (l'imputazione non è stata effettuata per i pazienti senza dati al basale).

Nota. I pazienti che erano F3 al momento dell'ammissibilità e che sono stati sottoposti a una nuova valutazione come F4 al basale da parte di un patologo sono inclusi in questa analisi.

Resmetirom ha ridotto le particelle lipidiche e lipoproteiche in misura maggiore rispetto al placebo (Tabella 6). Alla settimana 24, resmetirom ha ridotto significativamente l'LDL-C, il principale endpoint secondario di MAESTRO-NASH, a entrambe le dosi studiate.

Tabella 6. Variazione percentuale media rispetto al basale di LDL-C alla settimana 52 nei pazienti F2/F3

Parametro	Resmetirom 80 mg	Resmetirom 100 mg	Placebo
N	305	308	303
LDL-C (% CFB)	-13,3	-17,6	0
Rispetto al placebo	-13,5 (-17,9; -9,5)	-17,9 (-22,0; -13,8)	

Nota. N si basa su 917 pazienti totali meno un paziente nel gruppo trattato con resmetirom 80 mg che non aveva un valore LDL-C al basale.

Nota. Dati mancanti imputati con imputazione multipla basata su placebo (CR)

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con resmetirom in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della steatoepatite associata a disfunzione metabolica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Autorizzazione subordinata a condizioni

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura “subordinata a condizioni”. Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale. L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

In seguito a dosi somministrate una volta al giorno, lo stato stazionario viene generalmente raggiunto entro 3-6 giorni dalla somministrazione. L'esposizione a resmetirom allo stato stazionario aumenta in maniera proporzionale alla dose tra 40 mg (0,5 volte la dose minima raccomandata approvata) e 100 mg. L'esposizione a resmetirom aumenta in maniera più che proporzionale alla dose tra 100 mg e 200 mg (2 volte la dose massima raccomandata approvata) con incremento di circa 5,6 volte. L'esposizione a resmetirom è aumentata da 1,5 a 3 volte dopo una somministrazione giornaliera; tuttavia, il metabolita MGL-3623 non si accumula. L'esposizione sistemica di resmetirom allo stato stazionario in pazienti affetti da MASH stimata attraverso modelli farmacocinetici (PK) di popolazione è sintetizzata nella tabella 7 che segue. L'esposizione a resmetirom è simile tra i pazienti affetti da MASH con fibrosi di stadio F2 e fibrosi di stadio F3.

Tabella 7. Esposizione sistemica di resmetirom stimata allo stato stazionario in pazienti affetti da MASH con fibrosi (F2 e F3)

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

Assorbimento

Il tempo alla concentrazione plasmatica massima (T_{max}) di resmetirom mediano è di circa 4 ore dopo somministrazione di dosi giornaliere multiple di resmetirom 80 mg o 100 mg.

Effetti del cibo

La somministrazione concomitante di un pasto ad alto contenuto di grassi (circa 150, 250 e 500-600 calorie derivanti da proteine, carboidrati e grassi, rispettivamente) non ha avuto alcun effetto clinicamente rilevante sulla biodisponibilità orale di resmetirom. La somministrazione concomitante di cibo ha determinato una diminuzione della $C_{\max}$ del 33 %, una diminuzione dell'AUC dell'11 % e un ritardo della $T_{\max}$ mediana di circa 2 ore rispetto alla somministrazione a digiuno.

Distribuzione

Il volume apparente di distribuzione allo stato stazionario (V_d/F) di resmetirom è altamente correlato al peso corporeo. Sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione, nei pazienti affetti da MASH con fibrosi negli stadi F2/F3 e un peso corporeo mediano di 99 kg, la V_d/F mediana allo stato stazionario era di 62,8 L. Resmetirom si lega alle proteine nel plasma per oltre il 99 %.

Biotrasformazione

Studi *in vitro* hanno dimostrato che resmetirom è parzialmente metabolizzato dal CYP2C8 ed è un substrato dei trasportatori, tra cui OATP1B1, OATP1B3 e BCRP.

Resmetirom ha due metaboliti principali: acido ossalico e MGL-3623. MGL-3623 è circa 30 volte meno potente su THR- β rispetto a resmetirom. MGL-3623 ha rappresentato circa il 16 % e l'acido ossalico ha rappresentato circa il 15 % dell'AUC plasmatica totale in uno studio di bilancio di massa con somministrazione orale ripetuta di una dose in soluzione di 100 mg di resmetirom. MGL-3623 non si accumula con dosi ripetute di resmetirom.

Eliminazione

Sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione, nei pazienti affetti da MASH con fibrosi negli stadi F2/F3, l'emivita plasmatica terminale mediana ($t_{1/2}$) di resmetirom è di 4,5 ore. La clearance apparente media (CL/F) allo stato stazionario è di 18,6 (64,4 %) L/h.

Popolazioni speciali

Compromissione epatica

L'uso di resmetirom deve essere evitato nei pazienti con cirrosi scompensata. La compromissione epatica moderata o severa (Child-Pugh B o C) aumenta la $C_{\max}$ e l'AUC di resmetirom, che può aumentare il rischio di reazioni avverse.

La disposizione di resmetirom e del suo metabolita è stata confrontata tra pazienti non affetti da MASH con compromissione epatica [lieve (N = 10), moderata (N = 10) e severa (N = 3) come indicato dal metodo Child-Pugh] e soggetti con funzionalità epatica normale (n = 8) dopo somministrazione di dosi ripetute di 80 mg di resmetirom per 6 giorni.

Rispetto ai soggetti con funzionalità epatica normale, a seguito di dosi ripetute di 80 mg per 6 giorni, il rapporto percentuale della media geometrica dell'AUC di resmetirom è stato rispettivamente del 115 %, del 303 % e del 2 350 % nei pazienti con compromissione epatica lieve, moderata e severa. Il rapporto percentuale delle mediegeometriche della $C_{\max}$ era rispettivamente del 133 %, del 196 % e del 919 % (vedere paragrafo 4.2).

L'esposizione di resmetirom e del suo metabolita è stata confrontata tra pazienti con MASH, con cirrosi MASH classificata con compromissione epatica lieve (classe A di Child-Pugh) e pazienti con MASH non cirrotica a seguito di dosi ripetute di 100 mg di resmetirom per 6 giorni. L'esposizione farmacocinetica di resmetirom non è stata alterata nei pazienti affetti da cirrosi MASH con compromissione epatica lieve (classe A di Child-Pugh) rispetto ai pazienti affetti da MASH non

cirrotici. Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve (cirrosi di classe A di Child-Pugh).

La sicurezza e l'efficacia di resmetirom non sono state stabilite nei pazienti affetti da cirrosi MASH.

Compromissione renale

La farmacocinetica di resmetirom e del suo metabolita MGL-3623 sono state valutate in soggetti con compromissione renale lieve, moderata e severa. L'escrezione renale è la via di eliminazione minore. Nei pazienti con compromissione renale lieve e moderata, l'esposizione a resmetirom era paragonabile a quella osservata nei soggetti con funzionalità renale normale e non era clinicamente rilevante. Nei pazienti con compromissione renale severa ($\text{eGFR} < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), la somministrazione ripetuta ha determinato un aumento di circa 1,5 volte dell'AUC e un aumento di 1,3 volte della C_{max} per resmetirom rispetto a controlli sani comparabili. L'esposizione al metabolita MGL-3623 è stata aumentata in misura minore. Questi aumenti sono rimasti entro la variabilità osservata nella popolazione generale alla dose raccomandata. È importante sottolineare che le variazioni osservate nell'esposizione non sono state associate ad alterazioni clinicamente significative dei marcatori farmacodinamici (inclusi ormoni tiroidei, lipidi e SHBG) o dei segnali di sicurezza. Pertanto, non si ritiene necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 4.2).

Altre popolazioni speciali

La farmacocinetica di resmetirom non è stata influenzata dall'età (< 65 anni e ≥ 65 anni), dal sesso o dalla popolazione. Gli effetti dell'etnia non sono stati valutati.

I risultati dell'analisi farmacocinetica di popolazione suggeriscono una più rapida eliminazione di resmetirom in pazienti con peso corporeo più elevato (vedere paragrafo 4.2). Non è stato identificato alcun parametro diverso dal peso corporeo nel modello esposizione-risposta di resmetirom che possa influire sui parametri di efficacia.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute e genotossicità, i dati preclinici non rivelano rischi particolari per gli esseri umani.

Carcinogenesi

In uno studio di due anni su topi CD-1, resmetirom ha prodotto leiomioma o leiomiosarcoma nell'utero a una dose di 100 mg/kg/die (51 volte la dose massima raccomandata in base all'AUC). Non sono stati osservati effetti cancerogeni nei topi femmina a dosi fino a 30 mg/kg/die (14 volte la dose massima raccomandata in base all'AUC) o nei topi maschi a dosi fino a 100 mg/kg/die (35 volte la dose massima raccomandata in base all'AUC).

In uno studio di due anni condotto su ratti Sprague-Dawley, resmetirom ha prodotto fibroadenoma benigno nella ghiandola mammaria di maschi a una dose di 30 mg/kg/die (6,5 volte la dose massima raccomandata in base all'AUC). Non sono stati osservati effetti cancerogeni nei ratti maschi a dosi fino a 6 mg/kg/die (3,7 volte la dose massima raccomandata in base all'AUC) o nei ratti femmina a dosi fino a 30 mg/kg/die (3,4 volte la dose massima raccomandata in base all'AUC).

Tossicità per la fertilità, la riproduzione e lo sviluppo

In uno studio sulla fertilità e sullo sviluppo embrionale precoce in ratti maschi e femmine, non sono stati osservati effetti avversi di resmetirom sulla fertilità maschile o femminile, sugli organi riproduttivi, sulla funzione riproduttiva o sullo sviluppo embrionale precoce a dosi orali fino a

30 mg/kg/giorno (6,9 e 2,6 volte la dose massima raccomandata in base all'AUC, rispettivamente per i maschi e le femmine).

Non sono stati osservati effetti sullo sviluppo embrio-fetale nelle femmine di ratto gravide trattate per via orale con una dose fino a 100 mg/kg/die (21 volte la dose massima raccomandata in base all'AUC) o nelle coniglie gravide trattate per via orale con una dose fino a 30 mg/kg/die (2,8 volte la dose massima raccomandata in base all'AUC) durante il periodo di organogenesi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina
Mannitolo
Croscarmellosa sodica
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa

Rezdiffra 60 mg compresse rivestite con film

Alcol poli(vinilico)
Titanio diossido (E171)
Macrogol
Talco

Rezdiffra 80 mg compresse rivestite con film

Alcol poli(vinilico)
Titanio diossido (E171)
Macrogol
Talco
Ossido di ferro giallo
(E172)

Rezdiffra 100 mg compresse rivestite con film

Alcol poli(vinilico)
Titanio diossido (E171)
Macrogol
Talco
Ossido di ferro giallo
(E172)
Ossido di ferro rosso
(E172)

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

3 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare al di sotto di 30 °C.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Le compresse rivestite con film di Rezdiffra sono fornite in blister in PVC/PCTFE con copertura in foglio di alluminio.

Confezione da 28 compresse rivestite con film.

6.6. Precauzioni speciali per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Dublino
D06 H685
Irlanda

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

UE/1/25/1962/001
UE/1/25/1962/002
UE/1/25/1962/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI
 LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
 UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
 DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
 COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
 L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ
 POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE
 ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A
 CONDIZIONI**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) per questo medicinale sono definiti nell'articolo 9 del regolamento (CE) n. 507/2006 e, di conseguenza, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) ogni 6 mesi.

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è subordinata a condizioni; pertanto, ai sensi dell'articolo 14-bis del Regolamento 726/2004/CE, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Al fine di confermare l'efficacia e la sicurezza di resmetirom in adulti affetti da steatoepatite associata a disfunzione metabolica (MASH) non cirrotica con fibrosi epatica da moderata ad avanzata (stadi della fibrosi da F2 a F3), il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i risultati finali di MGL-3196-11 (MAESTRO-NASH), uno studio di fase III, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo.	31 marzo 2029
Al fine di confermare l'efficacia e la sicurezza di resmetirom in adulti affetti da steatoepatite associata a disfunzione metabolica (MASH) non cirrotica con fibrosi epatica da moderata ad avanzata (stadi della fibrosi da F2 a F3), il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i risultati finali di MGL-3196-19 (MAESTRO-NASH OUTCOMES), uno studio di fase III, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo.	31 marzo 2028

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Rezdiffra 60 mg compresse rivestite con film
resmetirom

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 60 mg di resmetirom.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film
28 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare al di sotto di 30 °C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Dublino
D06 H685
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

UE/1/25/1962/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Rezdiffra 60 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP
--

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

Rezdiffra 60 mg compresse rivestite con film
resmetirom

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Rezdiffra 80 mg compresse rivestite con film
resmetirom

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 80 mg di resmetirom.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film
28 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare al di sotto di 30 °C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Dublino
D06 H685
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

UE/1/25/1962/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Rezdiffra 80 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP
--

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

Rezdiffra 80 mg compresse rivestite con film
resmetirom

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Rezdiffra 100 mg compresse rivestite con film
resmetirom

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di resmetirom.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film
28 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare al di sotto di 30 °C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Dublino
D06 H685
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

UE/1/25/1962/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Rezdiffra 100 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP
--

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

Rezdiffra 100 mg compresse rivestite con film
resmetirom

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

C. Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Rezdiffra 60 mg compresse rivestite con film
Rezdiffra 80 mg compresse rivestite con film
Rezdiffra 100 mg compresse rivestite con film
resmetirom

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Rezdiffra e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Rezdiffra
3. Come prendere Rezdiffra
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Rezdiffra
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Rezdiffra e a cosa serve

Rezdiffra contiene il principio attivo resmetirom.

Rezdiffra è un medicinale usato negli adulti per il trattamento della steatoepatite associata a disfunzione metabolica (MASH). MASH è una malattia del fegato in cui il grasso si accumula nel fegato, provocando infiammazione e danno alle cellule del fegato. Rezdiffra è usato negli adulti che hanno manifestato infiammazione e danno cellulare, con conseguente cicatrizzazione moderata (fibrosi di stadio 2) o cicatrizzazione significativa (fibrosi di stadio 3).

Il principio attivo di Rezdiffra, resmetirom, agisce legandosi e attivando una proteina denominata recettore degli ormoni tiroidei beta (THR-β) che si trova in un tipo di cellule del fegato chiamate epatociti. Nei pazienti affetti da MASH, THR-β ha un'attività ridotta. Attivando THR-β nel fegato, resmetirom aumenta la metabolizzazione del grasso. In questo modo si riduce la quantità di grasso presente nel fegato, che può contribuire a ridurre l'infiammazione, la fibrosi e a migliorarne la funzionalità.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Rezdiffra

Non prenda Rezdiffra

- se è allergico a resmetirom o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere Rezdiffra.

In particolare, informi il medico se:

- soffre di problemi epatici diversi da MASH, come un'infezione del fegato, compresa l'epatite virale (infiammazione del fegato causata da un'infezione virale) o qualsiasi malattia del fegato che coinvolga il sistema immunitario (le difese naturali dell'organismo), tra cui epatite autoimmune (infiammazione del fegato causata dal sistema immunitario che attacca le cellule del proprio organismo) e colangite biliare primaria (danno epatico causato dal sistema immunitario che attacca i dotti biliari, canali che trasportano la bile dal fegato);
- beve bevande alcoliche o ha danni al fegato a causa del consumo di alcol;
- ha problemi alla cistifellea, tra cui calcoli biliari (piccoli calcoli, solitamente di colesterolo, che si formano nella cistifellea).

Bambini e adolescenti

Non somministrare questo medicinale a bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni. Non è noto se Rezdiffra sia sicuro ed efficace per tali soggetti.

Altri medicinali e Rezdiffra

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo uno dei seguenti medicinali perché questi possono aumentare il livello di Rezdiffra nell'organismo e quindi aumentare il rischio di effetti indesiderati con Rezdiffra:

- *clopidogrel* (per ridurre la coagulazione del sangue);
- *deferasirox* (per eliminare il ferro in eccesso dall'organismo);
- *gemfibrozil* (per ridurre i grassi nel sangue);
- *teriflunomide* (per il trattamento della sclerosi multipla).

Informi il medico o il farmacista se assume uno dei seguenti medicinali perché Rezdiffra può aumentare i livelli di questi medicinali nell'organismo, il che può aumentare il rischio di effetti indesiderati associati a questi medicinali:

- *atorvastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina* (un gruppo di medicinali chiamati statine usati per abbassare i livelli di colesterolo);
- *pioglitazone* (o altri cosiddetti substrati del CYP2C8, una particolare classe di medicinali per il trattamento del diabete).

Gravidanza e allattamento

Se è in gravidanza, se sospetta o sta programmando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno, chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

Rezdiffra non è stato studiato in donne in gravidanza. L'uso di Rezdiffra non è raccomandato durante la gravidanza.

Non è noto se Rezdiffra possa passare nel latte materno e avere ripercussioni sul bambino. Il medico la aiuterà a decidere se interrompere l'allattamento o evitare il trattamento con Rezdiffra, considerando il beneficio dell'allattamento per il bambino e dell'assunzione di Rezdiffra per la madre.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Questo medicinale non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Rezdiffra contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè è essenzialmente "senza sodio".

3. Come prendere Rezdiffra

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi, consulti il medico o il farmacista.

Quanto medicinale prendere

Rezdiffra è disponibile sotto forma di compressa da assumere per via orale, con o senza cibo. La dose di Rezdiffra dipende dal peso corporeo. Per i pazienti che pesano:

- meno di 100 kg, la dose raccomandata è di 80 mg una volta al giorno;
- 100 kg o più, la dose raccomandata è di 100 mg una volta al giorno.

Il medico può adeguare la dose a seconda della funzionalità epatica e se assume determinati medicinali (vedere il paragrafo "Altri medicinali e Rezdiffra").

Se prende più Rezdiffra di quanto deve

Informi il medico se ha assunto o ritiene di aver assunto una quantità eccessiva di Rezdiffra.

Se dimentica di prendere Rezdiffra

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Prenda la dose successiva all'ora abituale.

Se interrompe il trattamento con Rezdiffra

Non interrompa il trattamento con Rezdiffra senza aver prima consultato il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Può manifestare nausea e diarrea quando inizia ad assumere Rezdiffra. Questi effetti indesiderati sono generalmente lievi e spesso si interrompono da soli in meno di 3 settimane. Se questi problemi non vengono risolti entro 3 settimane o se peggiorano, si rivolga al medico.

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10):

- diarrea
- sensazione di star male (nausea)

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10):

- prurito

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100):

- vomito
- mal di pancia (dolore addominale)
- stipsi
- eruzione cutanea
- capogiro

Raro (può interessare fino a 1 persona su 1 000)

- infiammazione del pancreas a causa di un blocco (pancreatite ostruttiva)
- calcoli biliari (colelitiasi)
- infiammazione della cistifellea (colecistite) o problemi al pancreas o al dotto biliare
- eruzione cutanea pruriginosa (orticaria)

Non noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- Test di funzionalità epatica anormali (epatotossicità)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Rezdiffra

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Conservare al di sotto di 30 °C.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Rezdiffra

- Il principio attivo è resmetirom.
Ogni compressa rivestita con film contiene:
 - Rezdiffra 60 mg: 60 mg di resmetirom.
 - Rezdiffra 80 mg: 80 mg di resmetirom.
 - Rezdiffra 100 mg: 100 mg di resmetirom.
- Gli altri componenti sono:
 - *Nucleo della compressa*: cellulosa microcristallina, mannitolo, croscarmellosa sodica (vedere paragrafo 2 “Rezdiffra contiene sodio”), silice colloidale anidra, magnesio stearato.
 - *Rivestimento con film della compressa*: alcool poli(vinilico), titanio diossido (E171), macrogol, talco.
 - Rezdiffra 80 mg compresse rivestite con film contengono anche ossido di ferro giallo (E172).
 - Rezdiffra 100 mg compresse rivestite con film contengono anche ossido di ferro giallo (E172) e ossido di ferro rosso (E172).

Descrizione dell’aspetto di Rezdiffra e contenuto della confezione

Rezdiffra 60 mg compresse rivestite con film sono bianche, ovali, 6,4 mm x 12,2 mm con “P60” impresso su un lato e lisce sull’altro lato.

Rezdiffra 80 mg compresse rivestite con film sono gialle, ovali, 7,1 mm x 13,5 mm con “P80” impresso su un lato e lisce sull’altro lato.

Rezdiffra 100 mg compresse rivestite con film sono di colore da beige a rosato, ovali, 7,6 mm x 14,6 mm con “P100” impresso su un lato e lisce sull’altro lato.

Le compresse rivestite con film di Rezdiffra sono confezionate in blister in PVC/PCTFE con copertura in foglio di alluminio.

Contenuto della confezione

28 compresse rivestite con film

Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Dublino
D06 H685
Irlanda

Produttore

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale. L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <https://www.ema.europa.eu>.