

## **ANNESS I**

### **SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan se jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

## **1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Rezdiffra 60 mg pilloli miksijin b'rita  
Rezdiffra 80 mg pilloli miksijin b'rita  
Rezdiffra 100 mg pilloli miksijin b'rita

## **2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

Rezdiffra 60 mg pilloli miksijin b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 60 mg ta' resmetirom.

Rezdiffra 80 mg pilloli miksijin b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 80 mg ta' resmetirom.

Rezdiffra 100 mg pilloli miksijin b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 100 mg ta' resmetirom.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## **3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA**

Pillola miksija b'rita.

Rezdiffra 60 mg pilloli miksijin b'rita

Pilloli bojod, ovali miksijin b'rita b'"P60" imnaqqxa fuq naħa waħda u b'wiċċ sempliċi fuq in-naħa l-oħra. Dimensjonijiet approssimattivi tal-pillola 6.4 mm x 12.2 mm.

Rezdiffra 80 mg pilloli miksijin b'rita

Pilloli sofor, ovali miksijin b'rita b'"P80" imnaqqxa fuq naħa waħda u b'wiċċ sempliċi fuq in-naħa l-oħra. Dimensjonijiet approssimattivi tal-pillola 7.1 mm x 13.5 mm.

Rezdiffra 100 mg pilloli miksijin b'rita

Beige sa roża, pilloli ovali miksijin b'rita b'"P100" imnaqqxa fuq naħa waħda u sempliċi fuq in-naħa l-oħra. Dimensjonijiet approssimattivi tal-pillola 7.6 mm x 14.6 mm.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1. Indikazzjonijiet terapewtiċi

Rezdiffra huwa indikat flimkien ma' dieta u eżerċizzju għat-trattament ta' adulti bi steatoepatite assoċjata ma' disfunzjoni metabolika nonċirrotika (MASH) b'fibrozi tal-fwied moderata sa avvanzata (stadji tal-fibrozi F2 sa F3).

### 4.2. Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

#### Pożoloġija

Il-pożoloġija hija bbażata fuq il-piż tal-ġisem tal-pazjent (ara sezzjoni 5.2):

- Għal pazjenti li jiżnu < 100 kg, id-doża rakkomandata hija ta' 80 mg li tittiehed mill-ħalq darba kuljum.
- Għal pazjenti li jiżnu ≥ 100 kg, id-doża rakkomandata hija ta' 100 mg li tittiehed mill-ħalq darba kuljum.

#### *Doži maqbuża jew ittardjati*

Jekk taqbeż doża ta' resmetirom, il-pazjent għandu jieħu d-doża li jmiss fil-ħin skedat. M'għandhiex tittiehed doża doppja biex tpatti għad-doża li tkun inqabżet.

#### *Inibituri ta' CYP2C8*

L-użu konkomitanti ta' resmetirom ma' inibituri qawwija ta' CYP2C8 (eż. gemfibrozil) mhuwiex rakkomandat. Jekk resmetirom jintuża flimkien ma' inibitur moderat ta' CYP2C8 (eż., clopidogrel, deferassirox, teriflunomide), id-doża ta' resmetirom għandha titnaqqas minn 100 mg għal 80 mg għal pazjenti li jiżnu ≥ 100 kg u minn 80 mg għal 60 mg għal pazjenti li jiżnu < 100 kg (ara sezzjoni 4.5).

#### Popolazzjonijiet speċjali

##### *Indeboliment tal-fwied*

- *Indeboliment ħafif tal-fwied*

M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment ħafif tal-fwied (Child-Pugh A). Is-sigurtà u l-effikaċja ma ntwerewx fiċ-ċirrozi Child-Pugh A (ara sezzjoni 5.2).

- *Indeboliment tal-fwied moderat jew sever*

Ġiet osservata żieda fl-esponiment ( $C_{max}$  u AUC) ta' resmetirom f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat jew sever. Resmetirom ma għandux jintuża f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat jew sever (Child-Pugh B jew C) (ara sezzjoni 5.2).

##### *Indeboliment tal-kliwi*

- *Indeboliment ħafif tal-kliwi (eGFR 60 sa 89 mL/min), indeboliment moderat tal-kliwi (eGFR 30 sa 59 mL/min) u indeboliment sever tal-kliwi (eGFR 15 sa 29 mL/min)*

Mhu rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża ta' resmetirom f'pazjenti b'indeboliment ħafif, moderat jew sever tal-kliwi. F'indeboliment moderat jew sever tal-kliwi, iż-żieda fl-esponiment hija fi ħdan il-varjabbiltà mistennija tal-esponiment (ara sezzjoni 5.2).

##### *Anzjani*

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti li għandhom ≥ 65 sena (ara sezzjoni 5.2).

### *Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' resmetirom fit-tfal u fl-adolesxenti taht l-età ta' 18-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. Ma hemm l-ebda *data* disponibbli.

### Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali.

Resmetirom jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta (ara sezzjoni 5.2).

### **4.3. Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

### **4.4. Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

#### Eventi tal-marrara

Fi studji kliniċi, il-koleċistite ġiet osservata aktar ta' spiss f'pazjenti ttrattati b'resmetirom milli f'pazjenti ttrattati bi placebo. Jekk ikun hemm suspett ta' koleċistite, huma indikati studji dijanjostiċi tal-marrara u segwitu kliniku xieraq.

#### Użu f'mard ieħor tal-fwied

Resmetirom ma ġiex studjat f'pazjenti b'mard sottostanti ieħor tal-fwied. Resmetirom għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti MASH b'mard sottostanti ieħor tal-fwied bħal mard awtoimmuni tal-fwied jew epatite virali attiva. Resmetirom għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'marda tal-fwied relatata mal-alkohol.

#### Enzimi tal-fwied

Wettaq monitoraġġ tal-enzimi tal-fwied perjodikament waqt it-trattament. Jekk ikun hemm suspett ta' epatotossicità, waqqaf it-trattament b'resmetirom u kompli mmonitorja l-kimika tal-fwied.

#### Kontenut tas-sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pilloli, jiġifieri essenzjalment "hies mis-sodium".

### **4.5. Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Resmetirom jiġi metabolizzat parzjalment minn CYP2C8.

#### Effetti ta' prodotti mediċinali oħra fuq resmetirom

##### *Inibituri ta' CYP2C8*

Clopidogrel, inibitur moderat ta' CYP2C8, żieda fl-esponiment għal resmetirom (1.3 darbiet f' $C_{max}$  u 1.7 darbiet fl-AUC) f'suġġetti adulti f'saħħithom. Aġġustament tad-doża ta' resmetirom huwa rakkomandat meta jintuża fl-istess hin ma' inibituri moderati ta' CYP2C8. Minhabba li huma mistennija żidiet akbar b'inibituri qawwija (eż. gemfibrozil), l-użu tagħhom mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.2).

#### *Inibituri ta' OATP1B1, OATP1B3 u BCRP*

Ma giet osservata l-ebda differenza klinikament sinifikanti fil-farmakokinetika ta' resmetirom meta tintuza fl-istess hin ma' ciclosporin (inibitur ta' OATP1B1/1B3 u BCRP).

#### Effetti ta' resmetirom fuq prodotti mediċinali ohra

##### *Inibituri tar-riduttażi tal-HMG-CoA (statini)*

L-effett ta' resmetirom fuq il-farmakokinetika tal-istatini (jigifieri, simvastatin, rosuvastatin, pravastatin u atorvastatin) gie evalwat fi studji f'individwi f'saħħithom:

- Simvastatin: L-AUC żdiedet b'1.7 darbiet u  $s-C_{max}$  b'1.4 darbiet wara doża waħda ta' simvastatin 20 mg ma' resmetirom (100 mg/jum).
- Rosuvastatin: L-AUC żdiedet b'1.4 darbiet u  $s-C_{max}$  b'1.8 darbiet wara doża waħda ta' rosuvastatin 20 mg ma' resmetirom (100 mg/jum).
- Pravastatin: L-AUC żdiedet b'1.4 darbiet u  $s-C_{max}$  b'1.3 darbiet wara doża waħda ta' pravastatin 40 mg ma' resmetirom (100 mg/jum).
- Atorvastatin: L-AUC żdiedet b'1.4 darbiet mingħajr ebda bidla f' $C_{max}$  wara doża waħda ta' atorvastatin 20 mg ma' resmetirom (100 mg/jum).

Id-doża ta' rosuvastatin u simvastatin għandha tkun limitata għal doża ta' kuljum ta' 20 mg u d-doża ta' pravastatin u atorvastatin għandha tkun limitata għal doża ta' kuljum ta' 40 mg.

##### *Substrati ta' CYP2C8*

Resmetirom huwa substrat u inibitur ħafif ta' CYP2C8. Fi studju kliniku f'suġġetti f'saħħithom, l-ghoti kongunt ta' doża orali waħda ta' pioglitazone (15 mg), substrat ta' CYP2C8 moderatament sensitiv, b'resmetirom (100 mg/jum) irriżulta f'żieda ta' 1.5 darbiet fl-AUC ta' pioglitazone, mingħajr ebda bidla f' $C_{max}$ .

Għalkemm mhu mehtieg l-ebda aġġustament fid-doża, il-monitoraġġ kliniku huwa rrakkomandat meta resmetirom jintuza ma' ċerti substrati ta' CYP2C8 li għalihom żidiet żgħir fl-esponiment jistgħu jwasslu għal reazzjonijiet avversi serji jew relatati mad-doża.

##### *Warfarin*

F'suġġetti f'saħħithom b'INR stabbli, l-ghoti ta' resmetirom (100 mg/jum) għal diversi jiem kellu effett minimu fuq l-AUC u  $C_{max}$  ta' R- u S-warfarin. M'hemmx bżonn ta' aġġustament tad-doża.

## **4.6. Fertilità, tqala u treddigh**

### Tqala

M'hemmx data dwar l-użu ta' resmetirom f'nisa tqal. Studji f'annimali ma jurux effetti ħżiena diretti jew indiretti fuq it-tossicità riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Bħala prekawżjoni hu preferibbli li resmetirom ma jintużax waqt it-tqala.

### Treddigh

Mhux magħruf jekk resmetirom u/jew il-metaboliti tiegħu jigux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid/tfal żgħir ma jistax jiġi eskluż.

Trid tittieħed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx it-terapija b'resmetirom, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-terapija għall-mara.

## Fertilità

M'hemmx *data* disponibbli dwar il-fertilità fil-bnedmin. Studji f'annimali ma jindikaw ebda effett dirett jew indirett fuq il-fertilità (ara sezzjoni 5.3).

### **4.7. Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Resmetirom m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

### **4.8. Effetti mhux mixtieqa**

#### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi rrappurtati b'mod frekwenti huma dijarea, dardir, u ħakk.

Id-dijarea tipikament seħħet fil-bidu tat-trattament, kienet ħafifa għal moderata u awtolimitanti, u bħala medja tirisolvi f'gimmgħat sa 3 gimmgħat. Iż-żmien medjan biex titlesta r-riżoluzzjoni tad-dijarea kien ta' 3 sa 4 gimmgħat. Id-dardir seħħ fil-bidu tat-trattament u kien ħafif għal moderat, u seħħ aktar komunement f'pazjenti nisa.

Eventi rari oħra kienu jinkludu l-koleċistite u l-urtikarja.

Ir-raġuni l-aktar komuni għat-twaqqif fil-gruppi ta' età kollha kienet l-irtirar mis-suġġett.

#### Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Sakemm ma jkunx indikat mod ieħor, il-frekwenzi tar-reazzjonijiet avversi f'Tabella 1 huma bbażati fuq il-frekwenzi ta' eventi avversi għal kull kawża identifikati f'pazjenti randomizzati għall-fergħat ta' trattament double-blind tal-istudji kliniċi ta' Fażi 3 (MAESTRO-NASH u MAESTRO-NAFLD-1).

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u l-frekwenza ta' MedDRA: komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1\,000$  sa  $< 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10\,000$  sa  $< 1/1\,000$ ), rari ħafna ( $< 1/10\,000$ ), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli). F'kull kategorija tal-frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati fl-ordni ta' severità li dejjem tonqos.

**Tabella 1: Lista ta' reazzjonijiet avversi f'MAESTRO-NASH u MAESTRO-NAFLD-1**

| <b>Sistema tal-Klassifika tal-<br/>Organi</b>      | <b>Frekwenza: Reazzjonijiet avversi</b>                                                                                           |
|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Disturbi fis-sistema nervuża                       | Mhux komuni: Sturdament                                                                                                           |
| Disturbi gastrointestinali                         | Komuni Ħafna: Dijarea, nawżja<br>Mhux komuni: Uġiġħ addominali, stitikezza, rimettar<br>Rari: Pankreatite ostruttiva <sup>2</sup> |
| Disturbi fil-fwied u fil-marrara                   | Rari: Koleċistite <sup>1,2</sup> , kolelitijażi<br>Mhux magħruf: Epatotossicità                                                   |
| Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda | Komuni: Ħakk<br>Mhux komuni: Raxx<br>Rari: Urtikarja                                                                              |

<sup>1</sup> It-terminu "koleċistite" jinkludi Termini Preferuti ta' ġebbla fil-kanal tal-bili, kolika biljari, dilatazzjoni biljari, koleċistite, koleċistite akuta, koleċistite kronika u kolangite.

<sup>2</sup> Kienet osservata inċidenza oġġla ta' koleċistite u pankreatite ostruttiva (ġebbla fil-marrara) fil-fergħat ta' trattament meta mqabbla ma' placebo. Madankollu, ir-Rati ta' Inċidenza Agġustati ta' Esponiment (EAIRs) għal dawn l-eventi kienu inqas minn 1 għal kull 100 sena ta' pazjent (PY) għall-fergħat kollha ta' trattament.

## Deskrizzjoni tar-reazzjonijiet avversi magħżula

### *Židiet fl-enzimi tal-fwied*

Židiet hief fil-livelli medji ta' alanine aminotrasferase (ALT) u ta' aspartate aminotransferase (AST) ġew osservati fl-ewwel 4 ġimgħat wara l-bidu tat-trattament b'resmetirom. Dawn iż-żidiet kienu aktar komuni f'pazjenti fuq terapija konkomitanti ta' statina. Fiż-żewġ ferġat ta' doża ta' resmetirom, l-elevazzjoni medja fil-valuri ALT u AST kienet inqas minn 1.5 darbiet tal-linja bażi wara 4 ġimgħat mill-bidu tat-trattament. Dawn il-valuri reġġu lura għal-linja bażi madwar 8 ġimgħat wara l-bidu tat-trattament.

### *Testijiet tal-funzjoni tat-tirojde*

Tnaqqis fil-livelli ta' T4 (FT4) hieles mill-proormon ta' medja ta' 2 %, 13 %, u 17 % deher fi 12-il xahar f'pazjenti ttrattati bi placebo, resmetirom 80 mg darba kuljum, u resmetirom 100 mg darba kuljum, rispettivament, b'bidliet minimi fl-ormon attiv T3 jew f'TSH. Ma kien hemm l-ebda sejba klinika assoċjata ma' tnaqqis fl-FT4.

## Popolazzjonijiet speċjali oħra

### *Anzjani*

Mill-1794 pazjent b'MASH fi studji kliniċi ta' resmetirom li rċewew id-doża rakkomandata (80 mg jew 100 mg), 440 (25 %) kellhom 65 sena jew aktar u 54 (3 %) kellhom 75 sena jew aktar. Ir-rati ta' waqfien fost il-pazjenti akbar fl-età  $\geq 65$  sena f'MAESTRO-NASH kienu oġhla f'100 mg minn 80 mg.

## Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V**

## **4.9. Doża eċċessiva**

Fi studji kliniċi f'suġġetti f'saħħithom, l-oġhla doża ta' resmetirom ittestjat kienet ta' 200 mg darba kuljum sa 14-il jum, mingħajr rapporti ta' reazzjonijiet avversi addizzjonali.

Jekk isseħħ doża eċċessiva, il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat għal sinjali jew sintomi ta' reazzjonijiet avversi (ara sezzjoni 4.8), u għandha tingħata kura ta' appoġġ kif meħtieġ.

Il-prodott mediċinali x'aktarx ma jitneħhiex permezz ta' emodijaliżi minhabba t-twaħħil għoli mal-proteini (ara sezzjoni 5.2).

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1. Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Terapija tal-bili u tal-fwied, terapija tal-fwied, kodiċi ATC: A05BA11.

### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Resmetirom huwa agonist parzjali dirett lejn il-fwied għar-riċettur tal-ormon tat-tirojde beta (THR- $\beta$ ). Resmetirom ipprođuċa 83.8% tar-rispons massimu meta mqabbel ma' triiodothyronine (T3), b' $EC_{50}$  ta' 0.21  $\mu M$  f'assagġ funzjonali *in vitro* għall-attivazzjoni ta' THR- $\beta$ . L-istess assagġ funzjonali għall-agoniżmu tar-riċettur tal-ormon tat-tirojde alfa (THR- $\alpha$ ) wera effikaċja ta' 48.6% għal resmetirom

b'mod relattiv għal T3, b' $EC_{50}$  ta' 3.74  $\mu$ M. THR- $\beta$  hija l-forma predominanti ta' THR fil-fwied. L-istimulazzjoni ta' THR- $\beta$  fil-fwied ittejjeb il-funzjoni mitokondrijali u l-metaboliżmu tal-lipidi, u żżid il- $\beta$ -ossidazzjoni tal-aċidi grassi, u b'hekk tnaqqas ix-xaħam lipotossiku tal-fwied, l-infjammazzjoni u l-fibrozi tal-fwied. L-agoniżmu ta' THR- $\beta$  dirett lejn il-fwied ta' resmetirom huwa partikolarment rilevanti fit-trattament ta' MASH u jwassal għal attività minima barra mill-mira fuq THR- $\alpha$  f'tessuti bħall-qalb u l-ghadam.

### Effetti farmakodinamici

#### *Kontenut ta' xaħam fil-fwied*

Resmetirom inaqas il-kontenut tax-xaħam fil-fwied kif imkejjel permezz ta' immaġini b'reżonanza manjetika-frazzjoni tax-xaħam tad-densità tal-protoni (MRI-PDFF) jew parametru ta' attenwazzjoni kkontrollata (CAP) minn FibroScan. Tnaqqis fil-kontenut tax-xaħam fil-fwied permezz ta' MRI-PDFF ġie osservat wara 16 (l-ewwel valutazzjoni) u 52 ġimgha ta' trattament. Tnaqqis fil-kontenut tax-xaħam fil-fwied permezz ta' CAP kien osservat wara 52 ġimgha ta' trattament.

#### *Tnaqqis fil-lipidi*

Resmetirom inaqas il-livelli ta' lipoproteini ta' densità baxxa (LDL) ta' kolesterol, apolipoproteina B, lipoproteina (a) u trigliceride fid-dem. Tnaqqis fil-punti finali kollha tal-lipidi ġie osservat inizjalment wara 4 ġimghat (l-ewwel valutazzjoni) u baqa' sostnut wara 24 ġimgha u matul 52 ġimgha ta' trattament.

#### *Proormon FT4*

Koncentrazzjonijiet imnaqqsa tal-proormon FT4 ġew osservati fl-ewwel valutazzjoni f'4 ġimghat ta' trattament. Tnaqqis simili f'FT4 ġie osservat matul it-trattament.

#### *Globulina li teħel mal-ormoni tas-sess (SHBG)*

Resmetirom żied il-koncentrazzjonijiet ta' globulina li teħel mal-ormoni tas-sess (SHBG) fl-ewwel valutazzjoni f'4 ġimghat ta' trattament u f'tul ta' żmien itwal ta' trattament; sal-ġimgha 52, l-SHBG żdiedet mil-linja bażi b'145% (95% CI: 128, 160 %) għal 80 mg, 205 % (95 % CI: 182, 229%) għal 100 mg u -0.4% (95% CI: -4, 2%) għall-plaċebo. L-ebda reazzjoni avversa magħrufa ma kienet assoċjata maż-żieda tal-SHBG.

#### *Elettrofizijologija kardijaka*

F'doża ta' 200 mg mogħtija għal 7 ijiem, resmetirom ma tawwalx l-intervall QT, l-intervall PR, l-intervall QRS, jew ma biddilx ir-rata ta' taħbit tal-qalb fi studju f'suġġetti f'saħħithom.

### Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja ta' resmetirom ġiet studjata fi studju wiehed multicentriku, randomizzat, double-blind, ikkontrollat bil-plaċebo u kliniku f'pazjenti b'MASH bil-fibrozi tal-fwied (MAESTRO-NASH). Il-parti tar-riżultati ta' 54 xahar ta' MAESTRO-NASH għadha għaddejja. Il-punti finali primarji doppji tal-analiżi ta' 52 ġimgha kienu l-effetti ta' resmetirom kontra plaċebo fuq: 1) il-perċentwal ta' pazjenti b'riżoluzzjoni tan-NASH (tneffih 0, infjammazzjoni 0,1) assoċjata ma' tnaqqis ta' mill-inqas 2 punti fil-Punteġġ tal-Attività ta' NAFLD (NAS) u mingħajr aggravar tal-fibrozi permezz ta' bijopsija tal-fwied, u 2) it-titjib istologiku mil-linja bażi muri b'titjib ta' mill-inqas punt wiehed fil-fibrozi (sistema tan-Network ta' Riċerka Klinika NASH [CRN]) permezz ta' bijopsija tal-fwied mingħajr aggravar ta' NAS (total ta' tliet komponenti ta' NAS: tneffih, infjammazzjoni u stejatozi).

Pazjenti b'fatturi ta' riskju metaboliċi ġew inkluzi f'MAESTRO-NASH li kellhom bijopsija tal-fwied fil-linja bażi jew storika reċenti li wriet NASH b'NAS ta' mill-inqas 4 u stadju tal-fibrozi 2 jew 3.

Il-valutazzjoni ta' 52 ġimgha inkludiet 917-il pazjent b'fibrozi F2 jew F3 li rċevew resmetirom 80 mg (n = 306), resmetirom 100 mg (n = 308), jew plaċebo (n = 303) darba kuljum, flimkien ma' konsulenza dwar l-istil ta' ħajja dwar id-dieta u l-eżerċizzju. Il-pazjenti kienu fuq doži stabbli ta'

prodotti medicinali għad-dijabete, id-dislipidemia u l-pressjoni għolja. Il-pazjenti ġew stratifikati skont l-istatus tal-linja bażi tad-dijabete tat-tip 2 (preżenti/assenti) u l-istadju tal-fibrożi.

Id-demografika u l-karatteristiċi tal-linja bażi kienu bbilanċjati bejn il-fergħat ta' trattament. L-età medja (SD) fil-linja bażi kienet ta' 57 (11) sena. 25 % tal-pazjenti kellhom aktar minn 65 sena, u 2% tal-pazjenti kellhom 75 sena jew aktar. B'mod ġenerali, 56% kienu nisa, l-etniċità kienet ta' 21% Ispanika, u r-rażez kienu jinkludu 89% Bojod, 3% Ohrajn, 3% Asjatiċi u 2% Suwed. Il-BMI medju kien ta' 36 (7) u l-piż medju tal-ġisem kien ta' 101 (23) kg. Il-karatteristiċi tal-marda u l-komorbidity tal-linja bażi huma murija fit-Tabella 2.

**Tabella 2: Karatteristiċi tal-marda u tal-komorbidity fil-linja bażi f'pazjenti F2 u F3 irreġistrati f' MAESTRO-NASH**

|                                         | <b>Globali (N=917)</b> |
|-----------------------------------------|------------------------|
| Dijabete tat-tip 2, n (%)               | 614 (67)               |
| Pressjoni għolja, n (%)                 | 715 (78)               |
| Dislipidemija, n (%)                    | 652 (71)               |
| Użu ta' statina, n (%)                  | 441 (48)               |
| Użu ta' thyroxine, n (%)                | 124 (14)               |
| FibroScan VCTE (kPa), medjan (Q1, Q3)   | 12 (10, 15)            |
| FibroScan CAP (dB/m), medjan (Q1, Q3)   | 350 (321, 378)         |
| MRI-PDFF (%), medjan (Q1, Q3)           | 17 (13, 22)            |
| Stadju tal-fibrożi                      |                        |
| F2, n (%)                               | 319 (35)               |
| F3, n (%)                               | 583 (64)               |
| NAS fl-Iskrinjar $\geq 5$ , n (%)       | 770 (84)               |
| Punteġġ ELF (n = 905), medjan (Q1, Q3)  | 9.7 (9.2, 10.4)        |
| Indiċi Fib-4 (n = 915), medjan (Q1, Q3) | 1.3 (1.0, 1.8)         |

Nota: Il-pazjenti li ġew riklassifikati bħala F4 fil-linja bażi kienu kkunsidrati F3 għall-finijiet ta' stratifikazzjoni u analiżi u huma inklużi fin-numri F3.

Id-dożi ta' 80 u 100 mg ta' resmetirom laħqu ż-żewġ punti finali primarji b'titjib statistikament sinifikanti meta mqabbel ma' placebo fir-riżoluzzjoni ta' NASH u t-titjib tal-fibrożi (sa stadju 1) (Tabella 3). L-intervalli ta' kunfidenza għal punti finali ta' studju ohrajn ma kinux ikkontrollati għal determinazzjonijiet multipli. Ir-riżoluzzjoni ta' NASH u t-titjib tal-fibrożi kienu konsistenti irrISPettivament mill-età, il-ġeneru, l-istatus tad-dijabete, u l-istadju tal-fibrożi fil-linja bażi. Ir-riżoluzzjoni ta' NASH u t-titjib tal-fibrożi (ikkombinati) u t-tnaqqis fiż-2 stadji fil-fibrożi tjeġbu wkoll biż-żewġ dożi ta' resmetirom relattivi għall-placebo.

**Tabella 3: L-effett ta' resmetirom f'pazjenti F2/F3 fil-ġimgha 52 fuq il-punti finali primarji tal-bijopsija tal-fwied ta' MAESTRO-NASH**

| <b>Punt finali tal-Ġimgha 52</b>         | <b>Resmetirom<br/>80 mg<br/>(N=300)</b> | <b>Resmetirom<br/>100 mg<br/>(N=306)</b> | <b>Placebo<br/>(N=300)</b> |
|------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------|
| <b>Riżoluzzjoni ta' NASH (%)</b>         | 26                                      | 30                                       | 10                         |
| Differenza fil-% kontra placebo (95% CI) | 16 (11, 22)                             | 21 (15, 26)                              |                            |
| valur p                                  | < 0.0001                                | < 0.0001                                 |                            |
| <b>Titjib tal-fibrożi (%)</b>            | 27                                      | 29                                       | 17                         |
| Differenza fil-% kontra placebo (95% CI) | 9 (4, 15)                               | 12 (6, 18)                               |                            |
| valur p                                  | 0.0017                                  | < 0.0001                                 |                            |

Nota: Id-data nieqsa tqieset bħala persuni li ma rrispondewx. Barra minn hekk, 11-il pazjent li l-bijopsiji tagħhom ġew ittardjati barra mit-tieqa tal-analiżi minhabba kwistjonijiet relatati mal-COVID ġew esklużi.

It-tnaqqis mil-linja bażi fl-enzimi tal-fwied f'resmetirom meta mqabbel ma' pazjenti ttrattati bi placebo ġie osservat fit-12-il ġimgha u kompli jonqos għal sena (Tabella 4).

**Tabella 4: Bidla perċentwali medja mil-linja bażi sal-ġimgha 48 fl-enzimi tal-fwied f'pazjenti F2-F3 – ANCOVA b'Imputazzjoni Multipla bbażata fuq il-Placebo (-CR) (Popolazzjoni Modifikata b'Intenzjoni li Tiġi Ttrattata fil-Ġimgha 52 – F2/F3)**

| Parametru                                         | Resmetirom<br>80 mg<br>N = 305 | Resmetirom<br>100 mg<br>N = 308 | Placebo<br>N = 303 |
|---------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|--------------------|
| ALT (% CFB)<br>Relattiv għall-placebo<br>(95% CI) | -17.2<br>-18.2 (-27.0, -9.5)   | -22.5<br>-23.6 (-32.5, -14.7)   | 1.0                |
| AST (% CFB)<br>Relattiv għall-placebo<br>(95% CI) | -13.8<br>-17.4(-25.7, -9.1)    | -18.7<br>-22.2 (-30.7, -13.8)   | 3.6                |
| GGT (% CFB)<br>Relattiv għall-placebo<br>(95% CI) | -21.8<br>-27.5(-36.8, -18.1)   | -27.4<br>-32.0 (-42.7, -23.4)   | 5.7                |

ANCOVA = analiżi tal-kovarjanza; % CFB = bidla perċentwali mil-linja bażi; CI = intervall ta' kunfidenza; CR = referenza ta' kopja

Nota: n = in-numru ta' pazjenti użati biex jiġi kkalkulat l-LSM wara l-imputazzjoni (l-imputazzjoni ma saritx għal pazjenti mingħajr data tal-linja bażi).

Nota: Il-pazjenti li kienu F3 waqt l-eligibbiltà u evalwati mill-ġdid bħala F4 fil-linja bażi minn kwalunkwe patologista huma inkluzi f'din l-analiżi

% CFB = bidla perċentwali mil-linja bażi

Għal numru ta' bijomarkaturi NASH, f'pazjenti b'linja bażi miżjuda, ġie osservat titjib akbar mil-linja bażi sal-ġimgha 52 f'pazjenti b'resmetirom kontra pazjenti ttrattati bi placebo, inkluzi CK-18, punteggj ELF, PIIINP, TIMP-1, u Hyaluronic Acid (HA).

Ir-riżultati tal-punti tat-tmiem tal-immagini b'mod ġenerali wrew appoġġ għall-evalwazzjoni primarja kif muri fit-tabella li ġejja (Tabella 5).

**Tabella 5: Bidla medja mil-linja bażi għal Punti Finali tal-Immagini f'Ġimgha 52 f'pazjenti b'F2/F3 – ANCOVA b'Imputazzjoni Multipla bbażata fuq il-Placebo (CR) (Popolazzjoni Modifikata b'Intenzjoni li Tiġi Ttrattata fil-Ġimgha 52 – F2/F3)**

| Parametru                                                        | Resmetirom<br>80 mg           | Resmetirom<br>100 mg          | Placebo |
|------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------|
| N                                                                | 294                           | 299                           | 290     |
| Fibroscan VCTE (kPa) (CFB)<br>Meta mqabbel mal-placebo (95 % CI) | -2.3<br>-0.82 (-1.7, 0.01)    | -3.0<br>-1.5 (-2.4, -0.7)     | -1.5    |
| N                                                                | 291                           | 298                           | 289     |
| Fibroscan CAP (dB/m) (CFB)<br>Meta mqabbel mal-placebo (95 % CI) | -36.0<br>-21.0 (-30.5, -11.6) | -37.1<br>-22.2 (-31.4, -12.9) | -15.0   |

ANCOVA = analiżi tal-kovarjanza; CFB = bidla mil-linja bażi; CI = intervall ta' kunfidenza; CR = Referenza ta' Kopja

Nota: n = in-numru ta' pazjenti użati biex jiġi kkalkulat l-LSM wara l-imputazzjoni (l-imputazzjoni ma saritx għal pazjenti mingħajr data tal-linja bażi).

Nota: Il-pazjenti li kienu F3 waqt l-eligibbiltà u evalwati mill-ġdid bħala F4 fil-linja bażi minn kwalunkwe patologista huma inkluzi f'din l-analiżi

Resmetirom naqqas il-partikoli lipidi u lipoproteini sa punt akbar mill-placebo (Tabella 6). Fil-ġimgha 24, resmetirom naqqas b'mod sinifikanti l-LDL-C, il-punt tat-tmiem sekondarju ewlieni ta' MAESTRO-NASH, fiż-żewġ dożi studjati.

**Tabella 6: Bidla perċentwali medja mil-linja bażi sal-ġimgha 52 fl-LDL-C f'pazjenti F2/F3**

| Parametru              | Resmetirom<br>80 mg | Resmetirom<br>100 mg | Plaċebo |
|------------------------|---------------------|----------------------|---------|
| N                      | 305                 | 308                  | 303     |
| LDL-C (% CFB)          | -13.3               | -17.6                | 0       |
| Relattiv għall-plaċebo | -13.5 (-17.9, -9.5) | -17.9 (-22.0, -13.8) |         |

Nota: N huwa bbażat fuq total ta' 917-il pazjent nieqes pazjent wiehed fil-grupp ta' Resmetirom 80 mg li ma kellhomx valur LDL-C tal-linja bażi.

Nota: Data nieqsa imputata b'Imputazzjoni Multipla bbażata fuq il-Plaċebo (CR)

### Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'resmetirom f'wiehed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' steatoepatite assoċjata ma' disfunzjoni metabolika (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

### Approvazzjoni kondizzjonali

Dan il-prodott mediċinali ġie awtorizzat taht dik li tissejjah skema ta' "approvazzjoni kondizzjonali". Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar dan il-prodott mediċinali. L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini se tirrieżamina informazzjoni ġdida dwar dan il-prodott mediċinali mill-inqas kull sena u dan l-SmPC se jiġi aġġornat kif meħtieġ.

## **5.2. Taghrif farmakokinetiku**

Wara dożi ta' darba kuljum, il-bilanċ naturali tipikament jintlaħaq fi żmien 3 sa 6 ijiem mid-dożaġġ. L-espożizzjoni għal resmetirom fi stat fiss tiżdied b'mod proporzjonali għad-doża bejn dożi ta' 40 mg (0.5 darbjet l-inqas doża rakkomandata approvata) u 100 mg. L-espożizzjoni għal resmetirom tiżdied b'mod akbar minn proporzjonali għad-doża bejn dożi ta' 100 mg u 200 mg (darbtejn l-ogħla doża rakkomandata approvata) b'madwar 5.6 darbjet. L-esponiment għal resmetirom żdied minn 1.5 sa 3 darbjet wara dożaġġ ta' darba kuljum; madankollu, il-metabolit MGL-3623 ma jakkumulax. L-espożizzjoni sistemika stmata għal resmetirom fi stat fiss f'pazjenti MASH derivata minn immudellar farmakokinetiku (PK) tal-popolazzjoni hija miġbura fil-qosor fit-Tabella 7 hawn taht. L-esponiment għal resmetirom huwa simili bejn il-pazjenti MASH bi stadju tal-fibrozi F2 u stadju tal-fibrozi F3.

**Tabella 7: Espożizzjoni sistemika stmata għal resmetirom fi stat fiss f'pazjenti b'MASH b'fibrozi (F2 u F3)**

|                                 | Resmetirom<br>80 mg<br>Medja (CV%) | Resmetirom<br>100 mg<br>Medja (CV%) |
|---------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|
| C <sub>max,ss</sub> (ng/mL)     | 773 (45.4)                         | 953 (46.1)                          |
| AUC <sub>tau,ss</sub> (ng*h/mL) | 5780 (66.1)                        | 7740 (71.8)                         |

### Assorbiment

Il-hin medjan ta' resmetirom għall-konċentrazzjoni massima fil-plażma (T<sub>max</sub>) huwa ta' madwar 4 sigħat wara dożi multipli ta' kuljum ta' resmetirom ta' 80 mg jew 100 mg.

### *Effett tal-ikel*

L-għoti konkomitanti ma' ikla b'ħafna xaham (madwar 150, 250, u 500-600 kalorija minn proteina, karboidrati, u xaham, rispettivament) ma kellu l-ebda effett klinikament rilevanti fuq il-bijodisponibilità orali ta' resmetirom. L-għoti konkomitanti tal-ikel irriżulta fi tnaqqis ta' 33% fis-

$C_{\max}$ , tnaqqis ta' 11% fl-AUC, u dewmien fit- $T_{\max}$  medjan b'madwar sagħtejn meta mqabbel ma' kundizzjoni ta' sawm.

### Distribuzzjoni

Il-volum apparenti ta' distribuzzjoni f'livell kostanti ( $V_d/F$ ) ta' resmetirom huwa korrelatat hafna mal-piż tal-ġisem. Abbażi tal-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, f'pazjenti MASH bi stadju tal-fibrożi F2/F3 u piż medjan tal-ġisem ta' 99 kg, il-medjan ta'  $V_d/F$  f'bilanċ naturali kien ta' 62.8 L. Resmetirom jintrabat mal-proteini fil-plażma b'aktar minn 99%.

### Bijotrasformazzjoni

Studji *in vitro* wrew li resmetirom jiġi metabolizzat parzjalment minn CYP2C8 u huwa substrat ta' trasportaturi inkluzi OATP1B1, OATP1B3 u BCRP.

Resmetirom għandu żewġ metaboliti ewlenin: l-aċidu ossaliku u MGL-3623. MGL-3623 huwa bejn wieħed u ieħor 30 darba inqas qawwi f'THR- $\beta$  minn resmetirom. MGL-3623 kien jirrappreżenta madwar 16% u l-aċidu ossaliku kien jirrappreżenta madwar 15% tal-AUC totali tal-plażma fi studju tal-bilanċ tal-massa orali b'doża ripetuta bl-użu ta' doża ta' soluzzjoni ta' 100 mg ta' resmetirom. MGL-3623 ma jakkumulax b'dożaġġ ripetut ta' resmetirom.

### Eliminazzjoni

Abbażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, f'pazjenti MASH bi stadju tal-fibrożi F2/F3, innofs haġja plażmatika terminali ( $t_{1/2}$ ) ta' resmetirom hija ta' 4.5 sigħat. Id-distanza apparenti medja ( $CL/F$ ) f'bilanċ naturali hija ta' 18.6 L/h (CV%: 64.4).

### Popolazzjonijiet speċjali

#### *Indeboliment tal-fwied*

L-użu ta' resmetirom għandu jiġi evitat f'pazjenti b'ċirrozi dekompensata. Indeboliment tal-fwied moderat jew sever (Child-Pugh B jew C) iżid resmetirom  $C_{\max}$  u l-AUC, li jista' jżid ir-riskju ta' reazzjonijiet avversi.

Id-dispożizzjoni ta' resmetirom u l-metabolit tiegħu tqabblu f'pazjenti li mhumx MASH b'indeboliment tal-fwied (hafif [N=10], moderat [N=10], u sever [N=3] kif indikat mill-metodu Child-Pugh) u suġġetti b'funzjoni tal-fwied normali (n=8) wara dożaġġ ripetut ta' 80 mg ta' resmetirom għal 6 ijiem.

Meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni epatika normali, wara doża ripetuta ta' 80 mg għal 6 ijiem, il-proporzjon perċentwali tal-medja ġeometrika tal-AUC għal resmetirom, kien 115%, 303%, u 2,350% f'pazjenti b'indeboliment epatiku hafif, moderat, u sever, rispettivament. Il-proporzjon perċentwali tal-mezzi ġeometriċi għal  $C_{\max}$  kien ta' 133 %, 196 %, u 919 %, rispettivament (ara sezzjoni 4.2).

Id-dispożizzjoni ta' resmetirom u l-metabolit tiegħu tqabblu f'pazjenti MASH, b'MASH ċirroziċa kategorizzata b'indeboliment epatiku hafif (Child-Pugh Klassi A) u MASH nonċirroziċa wara doża ripetuta ta' 100 mg ta' resmetirom għal 6 ijiem. Id-dispożizzjoni farmakokinetika ta' resmetirom ma nbidlitx f'pazjenti MASH ċirroziċi b'indeboliment epatiku hafif (Child-Pugh Klassi A) meta mqabbla ma' pazjenti MASH nonċirroziċi. Mhu rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif (ċirrozi Child-Pugh Klassi A).

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' resmetirom ma ġewx stabbiliti f'pazjenti b'MASH ċirroziċi.

### *Indeboliment tal-kliewi*

Il-farmakokinetika ta' resmetirom u l-metabolit tiegħu MGL-3623 giet evalwata f'individwi b'indeboliment hafif, moderat u sever tal-kliewi. It-tnehhija mill-kliewi hija passaġġ minuri ta' eliminazzjoni. F'individwi b'indeboliment tal-kliewi hafif u moderat, l-espożizzjoni għal resmetirom kienet komparabbli ma' dik f'suġġetti b'funzjoni tal-kliewi normali u ma kinitx klinikament rilevanti. F'individwi b'indeboliment tal-kliewi sever ( $eGFR < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ), id-dożaġġ ripetut irriżulta f'żieda ta' madwar 1.5 darbiet fl-AUC u żieda ta' 1.3 darbiet fis- $C_{max}$  għal resmetirom meta mqabbel ma' kontrolli f'saħħithom imqabbli. L-esponiment għall-metabolit MGL-3623 żdied b'mod inqas. Dawn iż-żidiet baqgħu fil-varjabbiltà osservata fil-popolazzjoni ġenerali fid-doża rakkomandata. B'mod importanti, il-bidliet osservati fl-esponiment ma kinux assoċjati ma' alterazzjonijiet klinikament sinifikanti fil-markaturi farmakodinamiċi (inklużi ormoni tat-tirojda, lipidi, u SHBG) jew sinjali ta' sigurtà. Għalhekk, mhu meqjus neċessarju l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi (ara sezzjoni 4.2).

### *Popolazzjonijiet speċjali oħra*

Il-farmakokinetika ta' resmetirom ma gietx affettwata mill-età ( $< 65$  sena u  $\geq 65$  sena), sess jew razza. L-effetti tal-etniċità ma ġewx evalwati.

Ir-riżultati mill-mudell farmakokinetiku tal-popolazzjoni jissuġġerixxu tnehhija aktar mgħaġġla ta' resmetirom f'pazjenti b'piż tal-ġisem oghla (ara sezzjoni 4.2). Ma ġie identifikat l-ebda parametru għajr il-piż tal-ġisem fil-mudell ta' espożizzjoni-rispons ta' resmetirom li kellu impatt fuq il-parametri tal-effikaċja.

## **5.3. Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn dozi ripetuti u effett tossiku fuq il-ġeni ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

### Karċinoġenesi

Fi studju ta' sentejn fil-ġrieden CD-1, resmetirom ipproduċa leiomyoma jew leiomyosarcoma fl-utru b'doża ta' 100 mg/kg/kuljum (51 darba d-doża massima rakkomandata bbażata fuq l-AUC). Ma ġew osservati l-ebda effetti tumorigeniċi fil-ġrieden nisa f'doži sa 30 mg/kg/jum (14-il darba d-doża massima rakkomandata bbażata fuq l-AUC) jew fil-ġrieden irġiel f'doži sa 100 mg/kg/jum (35 darba d-doża massima rakkomandata bbażata fuq l-AUC).

Fi studju ta' sentejn fil-firien Sprague-Dawley, resmetirom ipproduċa fibroadenoma beninna fil-glandola mammarja tal-firien irġiel f'doża ta' 30 mg/kg/kuljum (6.5 darbiet id-doża massima rakkomandata bbażata fuq l-AUC). Ma ġew osservati l-ebda effetti tumorigeniċi fil-firien irġiel f'doži sa 6 mg/kg/jum (3.7 darbiet id-doża massima rakkomandata bbażata fuq l-AUC) jew fil-firien nisa f'doži sa 30 mg/kg/jum (3.4 darbiet id-doża massima rakkomandata bbażata fuq l-AUC).

### Il-fertilità, it-tossiċità riproduttiva u tal-iżvilupp

Fi studju dwar il-fertilità u l-iżvilupp bikri tal-embrijuni fil-firien irġiel u nisa, ma kien hemm l-ebda effett negattiv ta' resmetirom fuq il-fertilità maskili jew femminili, l-organi riproduttivi, il-funzjoni riproduttiva jew l-iżvilupp bikri tal-embrijuni f'doži orali sa 30 mg/kg/jum (6.9 u 2.6 darbiet id-doża massima rakkomandata bbażata fuq l-AUC, għall-irġiel u n-nisa rispettivament).

Ma ġie osservat l-ebda effett fuq l-iżvilupp embrijo-fetali fil-firien tqal ittrattati oralment b'massimu ta' 100 mg/kg/jum (21 darba id-doża massima rakkomandata bbażata fuq l-AUC) jew fi fniek tqal ittrattati oralment b'sa 30 mg/kg/jum (2.8 darbiet id-doża massima rakkomandata bbażata fuq l-AUC) matul il-perjodu ta' organoġenesi.

## **6. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **6.1. Lista ta' eċċipjenti**

#### Qalba tal-pillola

Microcrystalline cellulose  
Mannitol  
Croscarmellose sodium  
Colloidal anhydrous silica  
Magnesium stearate

#### Kisja tal-pillola

*Rezdiffra 60 mg pilloli miksijin b'rita*  
Poly(vinyl alcohol)  
Titanium dioxide (E171)  
Macrogol  
Terra

*Rezdiffra 80 mg pilloli miksijin b'rita*  
Poly(vinyl alcohol)  
Titanium dioxide (E171)  
Macrogol  
Terra  
Yellow iron oxide (E172)

*Rezdiffra 100 mg pilloli miksijin b'rita*  
Poly(vinyl alcohol)  
Titanium dioxide (E171)  
Macrogol  
Terra  
Yellow iron oxide (E172)  
Red iron oxide (E172)

### **6.2. Inkompatibilitajiet**

Mhux applikabbli.

### **6.3. Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

3 snin.

### **6.4. Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Aħżen f' temperatura taħt it-30 °C.

### **6.5. In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Il-pilloli Rezdiffra miksijin b'rita jiġu fornuti f' folji tal-PVC/PCTFE b' għatu tal-fojl tal-aluminju.

Daqs tal-pakkett ta' 28 pilloli miksijin b'rita.

#### **6.6. Prekawzjonijiet speċjali ghar-rimi**

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

#### **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited  
1 Castlewood Avenue  
Dublin  
D06 H685  
L-Irlanda

#### **8. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

#### **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 18 ta' Awwissu 2025

#### **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-  
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD  
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-  
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-  
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT  
MEDIĊINALI**
- E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-  
AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-  
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ  
KONDIZZJONALI**

## **A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Corden Pharma GmbH  
Otto-Hahn-Strasse 1  
68723 Plankstadt  
Il-Ġermanja

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

## **C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

### **• Rapporti perġodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fl-Artikolu 9 tar-Regolament (KE) Nru 507/2006 u, għaldaqstant, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jippreżenta PSURs kull 6 xhur.

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jippreżenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

### **• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

**E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ KONDIZZJONALI**

Peress li din hi Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq kondizzjonali u skont l-Artikolu 14-a tar-Regolament (KE) 726/2004, l-MAH għandu jtemm, fiż-żmien stipulat, il-miżuri li gejjin:

| <b>Deskrizzjoni</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <b>Data mistennija</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| Sabiex tiġi kkonfermata l-effikaċja u s-sigurtà ta' Resmetirom f'adulti bi steatoepatite assoċjata ma' disfunzjoni metabolika nonċirrotika (MASH) b'fibrozi tal-fwied moderata sa avvanzata (stadji tal-fibrozi F2 sa F3), l-MAH għandu jissottometti r-riżultati finali ta' MGL-3196-11 (MAESTRO-NASH), studju ta' fażi III, double-blind, randomizzat, ikkontrollat bil-placebo.          | 31 ta' Marzu 2029      |
| Sabiex tiġi kkonfermata l-effikaċja u s-sigurtà ta' Resmetirom f'adulti bi steatoepatite assoċjata ma' disfunzjoni metabolika nonċirrotika (MASH) b'fibrozi tal-fwied moderata sa avvanzata (stadji tal-fibrozi F2 sa F3), l-MAH għandu jissottometti r-riżultati finali ta' MGL-3196-19 (MAESTRO-NASH OUTCOMES), studju ta' fażi III, double-blind, randomizzat, ikkontrollat bil-placebo. | 31 ta' Marzu 2028      |

**ANNESS III**  
**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Rezdiffra 60 mg pilloli miksijin b'rita  
resmetirom

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b'rita fiha 60 mg resmetirom.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b'rita  
28 pillola miksijin b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Aħżen f' temperatura taħt it-30 °C.

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited  
1 Castlewood Avenue  
Dublin  
D06 H685  
L-Irlanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/25/1962/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Rezdiffra 60 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI  
FOLJI**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Rezdiffra 60 mg pilloli miksijin b'rita  
resmetirom

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. OHRAJN**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Rezdiffra 80 mg pilloli miksijin b'rita  
resmetirom

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b'rita fiha 80 mg resmetirom.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b'rita  
28 pillola miksijin b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN  
MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Aħżen f' temperatura taħt it-30 °C.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited  
1 Castlewood Avenue  
Dublin  
D06 H685  
L-Irlanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/25/1962/002

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Rezdiffra 80 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI  
FOLJI**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Rezdiffra 80 mg pilloli miksijin b'rita  
resmetirom

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. OHRAJN**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Rezdiffra 100 mg pilloli miksijin b'rita  
resmetirom

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b'rita fiha 100 mg resmetirom.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b'rita  
28 pillola miksijin b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Aħżen f' temperatura taħt it-30 °C.

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited  
1 Castlewood Avenue  
Dublin  
D06 H685  
L-Irlanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/25/1962/003

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Rezdiffra 100 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

|                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI<br/>FOLJI</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------|

|                                       |
|---------------------------------------|
| <b>1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI</b> |
|---------------------------------------|

Rezdiffra 100 mg pilloli miksijin b'rita  
resmetirom

|                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------|
| <b>2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ</b> |
|----------------------------------------------------------------------|

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited

|                             |
|-----------------------------|
| <b>3. DATA TA' SKADENZA</b> |
|-----------------------------|

JIS

|                          |
|--------------------------|
| <b>4. NUMRU TAL-LOTT</b> |
|--------------------------|

Lott

|                  |
|------------------|
| <b>5. OHRAJN</b> |
|------------------|

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent**

**Rezdiffra 60 mg pilloli miksijin b'rita**  
**Rezdiffra 80 mg pilloli miksijin b'rita**  
**Rezdiffra 100 mg pilloli miksijin b'rita**  
resmetirom

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan se jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar, jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellew lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwix elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

### **F'dan il-fuljett**

1. X'inhu Rezdiffra u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Rezdiffra
3. Kif għandek tiehu Rezdiffra
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Rezdiffra
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### **1. X'inhu Rezdiffra u għalxiex jintuża**

Rezdiffra fih is-sustanza attiva resmetirom.

Rezdiffra huwa mediċina li tintuża fl-adulti għat-trattament ta' steatoepatite assoċjata ma' disfunzjoni metabolika (MASH). MASH hija marda fil-fwied fejn ix-xaħam jakkumula fil-fwied, li jista' jirriżulta f'infjammazzjoni u ħsara liċ-ċelloli tal-fwied. Rezdiffra jintuża f'adulti li esperjenzaw infjammazzjoni u ħsara fiċ-ċelluli, li rriżultaw f'ċikatriċi moderati (stadju tal-fibrozi 2) jew ċikatriċi sinifikanti (stadju tal-fibrozi 3).

Is-sustanza attiva f'Rezdiffra, resmetirom, taħdem billi torbot ma' u tattiva proteina msejha riċettur tal-ormon tat-tirojde beta (THR-β) f'tip ta' ċellula tal-fwied imsejha epatoċiti. F'pazjenti b'MASH, THR-β ikun qed jaħdem inqas. Billi jattiva THR-β fil-fwied, resmetirom iżid it-tkissir tax-xaħam. Dan inaqqas l-ammont ta' xaħam maħżun fil-fwied li jista' jgħin biex inaqqas l-infjammazzjoni, il-fibrozi u jtejjeb il-funzjoni tiegħu.

## 2. X'ghandek tkun taf qabel ma tiehu Rezdiffra

### Tihux Rezdiffra

- jekk inti allergiku għal resmetirom jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek qabel tiehu Rezdiffra.

B'mod partikolari, għid lit-tabib tiegħek jekk:

- għandek problemi fil-fwied minbarra MASH, bħal infezzjoni fil-fwied inkluż epatite virali (infjammazzjoni tal-fwied ikkawżata minn infezzjoni virali) jew kwalunkwe marda fil-fwied li tinvolvi s-sistema immunitarja (id-difiżi naturali tal-ġisem). Dan jinkludi epatite awtoimmuni (infjammazzjoni tal-fwied ikkawżata mis-sistema immunitarja li tattakka ċ-ċelloli tal-ġisem stess) u kolangite biljari primarja (hsara fil-fwied ikkawżata meta s-sistema immunitarja tattakka l-kanali tal-bili, tubi li jgħorru l-bili mill-fwied)
- tixrob xorb alkoholiku jew għandek hsara fil-fwied minhabba x-xorb tal-alkohol
- għandek problemi fil-marrara, inkluż ġebel fil-marrara (ġebel żgħir, ġeneralment magħmul minn kolesterol, li jifforma fil-marrara)

### Tfal u adolexxenti

Tagħtix din il-mediċina lil tfal u adolexxenti taht l-età ta' 18-il sena. Mhux magħruf jekk Rezdiffra huwiex sigur u effettiv għalihom.

### Mediċini oħra u Rezdiffra

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra.

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk tiehu xi waħda mill-mediċini li ġejjin minhabba li dawn il-mediċini jistgħu jżidu l-livell ta' Rezdiffra f'ġismek li jista' jżid ir-riskju tiegħek ta' effetti sekondarji b'Rezdiffra:

- *clopidogrel* (biex inaqqas l-emboli tad-demmm)
- *deferasirox* (biex inehhi l-hadid żejjed mill-ġisem)
- *gemfibrozil* (biex ibaxxi x-xaħam fid-demmm)
- *teriflunomide* (biex jittratta l-isklerożi multipla)

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk tiehu xi waħda mill-mediċini li ġejjin minhabba li Rezdiffra jista' jżid il-livelli ta' dawn il-mediċini f'ġismek li jista' jżid ir-riskju tiegħek ta' effetti sekondarji b'dawn il-mediċini:

- *atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin* (grupp ta' mediċini msejja statini, għal livelli aktar baxxi ta' kolesterol)
- *pioglitazone* (jew substrati oħra ta' CYP2C8, klassi partikolari ta' mediċina għat-trattament tad-dijabete)

### Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.

Rezdiffra ma ġiex studjat f'nisa tqal. Rezdiffra mhuwiex rakkomandat għall-użu waqt it-tqala.

Mhuwiex magħruf jekk Rezdiffra jistax jgħaddi fil-ħalib tas-sider u jaffettwa lit-tarbija. It-tabib tiegħek se jgħinek tiddeċiedi jekk għandekx tieqaf tredda' jew tevita t-trattament b'Rezdiffra, meta jigi kkunsidrat il-benefiċċju tat-treddigh lit-tarbija u Rezdiffra lill-omm.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Din il-medicina m'għandha l-ebda effett jew ftit li xejn għandha effett fuq il-ħila tiegħek biex issuq jew thaddem magni.

### **Rezdiffra fih sodium**

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

## **3. Kif għandek tiehu Rezdiffra**

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk m'intix ċert.

### **Kemm għandek tiehu**

Rezdiffra jiġi bħala pillola meħuda oralment, li tista' tittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta. Id-doża ta' Rezdiffra hija bbażata fuq il-piż tal-ġisem tiegħek. Għal pazjenti li jiżnu:

- inqas minn 100 kg, id-doża rakkomandata hija ta' 80 mg li tittiehed darba kuljum.
- 100 kg jew aktar, id-doża rakkomandata hija ta' 100 mg li tittiehed darba kuljum.

It-tabib tiegħek jista' jaġġusta d-doża tiegħek skont il-funzjoni tal-fwied tiegħek u jekk tiehu ċerti medicini (ara sezzjoni "Medicini oħra u Rezdiffra").

### **Jekk tiehu Rezdiffra aktar milli suppost**

Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek jew taħseb li ħadt wisq Rezdiffra.

### **Jekk tinsa tiehu Rezdiffra**

M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu. Imbagħad hu l-pillola ta' wara fil-ħin tas-soltu.

### **Jekk tieqaf tiehu Rezdiffra**

Tiqafx tiehu Rezdiffra mingħajr ma l-ewwel titkellem mat-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Tista' tesperjenza nawżja u dijarea meta tibda tieħu Rezdiffra. Dawn l-effetti sekondarji huma ġeneralment ħfief u ħafna drabi jieqfu waħedhom f'inqas minn 3 ġimgħat. Jekk dawn il-problemi ma jissolvewx fi żmien 3 ġimgħat jew jekk jiggravaw, ikkuntattja lit-tabib tiegħek.

**Komuni ħafna** (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10):

- dijarea
- thossok ma tiflaħx (dardir)

**Komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

- ħakk (prurite)

**Mhux komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100):

- rimettar
- uġiġħ fiż-żaqq (addominali)
- stitikezza
- raxx
- sturdament

**Rari** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000):

- infjammazzjoni tal-frixa minħabba imblokk (pankreatite ostruttiva)
- ġebbla fil-marrara (kolelitijażi)
- infjammazzjoni tal-marrara (koleċistite) jew problemi bil-frixa jew bil-kanal tal-bili
- raxx bil-ħakk (urtikarja)

**Mhux magħruf** (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli):

- Testijiet anormali tal-funzjoni tal-fwied (epatossicità)

## Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## 5. Kif tahzen Rezdiffra

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u fuq il-blister wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Ahzen f'temperatura taħt it-30 °C.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

### X'fih Rezdiffra

- Is-sustanza attiva hija resmetirom.  
Kull pillola miksija b'rita fiha:

- Rezdiffra 60 mg: 60 mg ta' resmetirom.
- Rezdiffra 80 mg: 80 mg ta' resmetirom.
- Rezdiffra 100 mg: 100 mg ta' resmetirom.
- Is-sustanzi l-oħra huma:
  - *Qalba tal-pillola*: Ċelluloża mikrokristallina, mannitol, croscarmellose sodium (ara sezzjoni 2 "Rezdiffra fih sodium"), colloidal anhydrous silica, magnesium stearate.
  - *Kisi b'rita f'pillola*: Poly(vinyl alcohol), titanium dioxide (E171), macrogol, terra.
    - Rezdiffra 80 mg pilloli miksijin b'rita fihom ukoll yellow iron oxide (E172).
    - Rezdiffra 100 mg pilloli miksijin b'rita fihom ukoll yellow iron oxide (E172) u red iron oxide (E172).

### **Kif jidher Rezdiffra u l-kontenut tal-pakkett**

Rezdiffra 60 mg pilloli miksijin b'rita huma bojod, 6.4 mm x 12.2 mm pilloli ovali miksijin b'rita b'"P60" fuq naħa waħda u sempliċi fuq in-naħa l-oħra.

Rezdiffra 80 mg pilloli miksijin b'rita huma sofor, 7.1 mm x 13.5 mm pilloli ovali miksijin b'rita b'"P80" fuq naħa waħda u sempliċi fuq in-naħa l-oħra.

Rezdiffra 100 mg pilloli miksijin b'rita huma beige sa roża, 7.6 mm x 14.6 mm pilloli miksija b'rita ovali b' "P100" fuq naħa waħda u sempliċi fuq in-naħa l-oħra.

Il-pilloli Rezdiffra miksijin b'rita jiġu ppakkjati f'folji tal-PVC/PCTFE b'ghatu tal-fojl tal-aluminju.

### **Daqs tal-pakkett**

28 pillola miksijin b'rita.

### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq**

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited  
1 Castlewood Avenue  
Dublin  
D06 H685  
L-Irlanda

### **Manifattur**

Corden Pharma GmbH  
Otto-Hahn-Strasse 1  
68723 Plankstadt  
Il-Ġermanja

### **Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'**

Din il-medicina ngħatat "approvazzjoni kondizzjonali". Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar din il-medicina. L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini se tirrieżamina informazzjoni ġdida dwar din il-medicina mill-inqas kull sena u dan il-fuljett se jiġi aġġornat kif meħtieġ.

**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>.