

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rezdiffra 60 mg tabletki powlekane
Rezdiffra 80 mg tabletki powlekane
Rezdiffra 100 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Rezdiffra 60 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 60 mg resmetiromu.

Rezdiffra 80 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 80 mg resmetiromu.

Rezdiffra 100 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg resmetiromu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Rezdiffra 60 mg tabletki powlekane

Białe, owalne tabletki powlekane z napisem „P60” wytłoczonym po jednej stronie, gładkie po drugiej stronie. Przybliżone wymiary tabletki: 6,4 mm × 12,2 mm.

Rezdiffra 80 mg tabletki powlekane

Żółte, owalne tabletki powlekane z napisem „P80” wytłoczonym po jednej stronie, gładkie po drugiej stronie. Przybliżone wymiary tabletki: 7,1 mm × 13,5 mm.

Rezdiffra 100 mg tabletki powlekane

Beżowe do różowawych, owalne tabletki powlekane z napisem „P100” wytłoczonym po jednej stronie, gładkie po drugiej stronie. Przybliżone wymiary tabletki: 7,6 mm × 14,6 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Rezdiffra jest wskazany do stosowania w połączeniu z dietą i ćwiczeniami w leczeniu osób dorosłych ze stłuszczeniowym zapaleniem wątroby związanym z dysfunkcją metaboliczną (ang. metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, MASH), niebędącym następstwem marskości wątroby, z umiarkowanym lub zaawansowanym zwłóknieniem wątroby (stopień zwłóknienia od F2 do F3).

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkowanie zależy od masy ciała pacjenta (patrz punkt 5.2):

- W przypadku pacjentów o masie ciała <100 kg zalecana dawka wynosi 80 mg doustnie raz na dobę.
- W przypadku pacjentów o masie ciała ≥ 100 kg zalecana dawka wynosi 100 mg doustnie raz na dobę.

Pominięcie lub opóźnienie przyjęcia dawki

W przypadku pominięcia dawki resmetiromu pacjent powinien przyjąć kolejną dawkę o stałej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Inhibitory CYP2C8

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania resmetiromu z silnymi inhibitorami CYP2C8 (np. gemfibrozylem). Jeśli resmetirom jest stosowany jednocześnie z umiarkowanym inhibitorem CYP2C8 (np. kłopidogrelem, deferazyroksem, teryflunomidem), dawkę resmetiromu należy zmniejszyć ze 100 mg do 80 mg u pacjentów o masie ciała ≥ 100 kg i z 80 mg do 60 mg u pacjentów o masie ciała <100 kg (patrz punkt 4.5).

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

- *Łagodne zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w klasyfikacji Childa-Pugha) nie jest konieczne dostosowanie dawki. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu w przypadku wyrównanej marskości wątroby (klasa A w klasyfikacji Childa-Pugha; patrz punkt 5.2).

- *Umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby obserwowano zwiększoną ekspozycję (C_{max} i AUC) na resmetirom. Resmetiromu nie należy stosować u pacjentów z umiarkowanymi albo ciężkimi (klasa B albo C w klasyfikacji Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

- *Łagodne zaburzenia czynności nerek (eGFR 60–89 ml/min), umiarkowane zaburzenia czynności nerek (eGFR 30–59 ml/min) i ciężkie zaburzenia czynności nerek (eGFR 15–29 ml/min)*

U pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczne dostosowywanie dawki resmetiromu. W przypadku umiarkowanych albo ciężkich zaburzeń czynności nerek wzrost ekspozycji mieści się w zakresie oczekiwanej zmienności ekspozycji (patrz punkt 5.2).

Osoby w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku ≥ 65 lat nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności resmetiromu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Resmetirom można przyjmować niezależnie od posiłków (patrz punkt 5.2).

4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia dotyczące pęcherzyka żółciowego

W badaniach klinicznych zapalenie pęcherzyka żółciowego obserwowano częściej u pacjentów leczonych resmetiromem niż u pacjentów otrzymujących placebo. W przypadku podejrzenia kamicy żółciowej wskazane są badania diagnostyczne pęcherzyka żółciowego i odpowiednia obserwacja kliniczna.

Stosowanie w innych chorobach wątroby

Resmetiromu nie badano u pacjentów z innymi chorobami wątroby. Resmetirom należy stosować ostrożnie u pacjentów z MASH chorujących na inne choroby wątroby, takie jak autoimmunologiczne choroby wątroby lub czynne wirusowe zapalenie wątroby. Resmetirom należy stosować ostrożnie u pacjentów z alkoholową chorobą wątroby.

Enzymy wątrobowe

W trakcie leczenia należy okresowo kontrolować aktywność enzymów wątrobowych. W przypadku podejrzenia działania hepatotoksycznego należy przerwać leczenie resmetiromem i kontynuować kontrolę parametrów biochemicznych wątroby.

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w każdej tabletkie, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Resmetirom jest częściowo metabolizowany przez CYP2C8.

Wpływ innych produktów leczniczych na resmetirom

Inhibitory CYP2C8

Klopidogrel, umiarkowany inhibitor CYP2C8, zwiększał ekspozycję na resmetirom (1,3-krotny wzrost C_{max} i 1,7-krotny wzrost AUC) u zdrowych osób dorosłych. W przypadku jednoczesnego stosowania z umiarkowanymi inhibitorami CYP2C8 zaleca się dostosowanie dawki resmetiromu. Ponieważ oczekuje się większego wzrostu ekspozycji w przypadku stosowania silnych inhibitorów (np. gemfibrozylu), nie zaleca się ich stosowania (patrz punkt 4.2).

Inhibitory OATP1B1, OATP1B3 i BCRP

Nie obserwowano żadnych istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce resmetiromu podczas jednoczesnego stosowania z cyklosporyną (inhibitorem OATP1B1/1B3 i BCRP).

Wpływ resmetiromu na inne produkty lecznicze

Inhibitory reduktazy HMG-CoA (statyny)

Wpływ resmetiromu na farmakokinetykę statyn (tj. symwastatyny, rozuwastatyny, prawastatyny i atorwastatyny) oceniano w badaniach z udziałem zdrowych osób:

- Symwastatyna: po podaniu pojedynczej dawki 20 mg symwastatyny w skojarzeniu z resmetiromem (100 mg na dobę) AUC wzrosło 1,7-krotnie, a C_{max} — 1,4-krotnie.
- Rozuwastatyna: po podaniu pojedynczej dawki 20 mg rozuwastatyny w skojarzeniu z resmetiromem (100 mg na dobę) AUC wzrosło 1,4-krotnie, a C_{max} — 1,8-krotnie.
- Prawastatyna: po podaniu pojedynczej dawki 40 mg prawastatyny w skojarzeniu z resmetiromem (100 mg na dobę) AUC wzrosło 1,4-krotnie, a C_{max} — 1,3-krotnie.
- Atorwastatyna: po podaniu pojedynczej dawki 20 mg atorwastatyny w skojarzeniu z resmetiromem (100 mg na dobę) AUC wzrosło 1,4-krotnie, a C_{max} nie ulegało zmianie.

Dawkę rozuwastatyny i symwastatyny należy ograniczyć do dawki dobowej 20 mg, a dawkę prawastatyny i atorwastatyny — do dawki dobowej 40 mg.

Substraty CYP2C8

Resmetirom jest substratem i łagodnym inhibitorem CYP2C8. W badaniu klinicznym z udziałem zdrowych osób jednoczesne podanie pojedynczej dawki doustnej pioglitazonu (15 mg), umiarkowanie wrażliwego substratu CYP2C8, i resmetiromu (100 mg na dobę) spowodowało 1,5-krotny wzrost AUC pioglitazonu, bez zmiany C_{max} .

Chociaż nie jest konieczne dostosowanie dawki, zaleca się kontrolę kliniczną pacjentów podczas stosowania resmetiromu z niektórymi substratami CYP2C8, w przypadku których niewielkie zwiększenie ekspozycji może prowadzić do wystąpienia poważnych lub zależnych od dawki działań niepożądanych.

Warfaryna

U zdrowych osób ze stabilnym INR podawanie resmetiromu (100 mg na dobę) przez wiele dni miało minimalny wpływ na AUC i C_{max} R- i S-warfaryny. Nie jest wymagane dostosowanie dawki.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania resmetiromu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego działania w odniesieniu do toksyczności reprodukcyjnej (patrz punkt 5.3).

W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania resmetiromu w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy resmetirom lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać terapię resmetiromem, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Nie są dostępne dane dotyczące wpływu na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazały jakiegokolwiek bezpośredniego ani pośredniego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Resmetirom nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8. Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są biegunka, nudności i świąd.

Biegunka zwykle występowała na początku leczenia, była łagodna albo umiarkowana i ustępowała średnio w ciągu 2–3 tygodni. Mediana czasu do całkowitego ustąpienia biegunki wynosiła 3–4 tygodnie. Nudności występowały na początku leczenia, były łagodne albo umiarkowane i częściej występowały u kobiet.

Inne rzadkie zdarzenia to: zapalenie pęcherzyka żółciowego i pokrzywka.

Najczęstszą przyczyną przerwania leczenia we wszystkich grupach wiekowych była rezygnacja z udziału w badaniu przez uczestnika.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

O ile nie wskazano inaczej, częstości występowania działań niepożądanych wymienionych w tabeli 1 określono na podstawie częstości występowania zdarzeń niepożądanych — ze wszystkich przyczyn — zaobserwowanych u pacjentów przydzielonych losowo do grup leczenia w badaniach klinicznych fazy III prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby (MAESTRO-NASH i MAESTRO-NAFLD-1).

Działania niepożądane wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA i częstością: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), nieznana (częstość nie może być określona na

podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o danej częstości występowania działania niepożądane są wymienione według nasilenia w porządku malejącym.

Tabela 1. Wykaz działań niepożądanych zaobserwowanych w badaniach MAESTRO-NASH i MAESTRO-NAFLD-1

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość: działania niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często: zawroty głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często: biegunka, nudności Niezbyt często: ból w jamie brzusznej, zaparcia, wymioty Rzadko: obturacyjne zapalenie trzustki ²
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Rzadko: zapalenie pęcherzyka żółciowego ^{1,2} , kamica żółciowa Nieznana: hepatotoksyczność
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często: świąd Niezbyt często: wysypka Rzadko: pokrzywka

¹ Termin „zapalenie pęcherzyka żółciowego” obejmuje preferowane terminy: kamień w drogach żółciowych, kolka żółciowa, poszerzenie dróg żółciowych, zapalenie pęcherzyka żółciowego, ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego, przewlekłe zapalenie pęcherzyka żółciowego i zapalenie dróg żółciowych.

² W grupach leczenia, w porównaniu z placebo, obserwowano większą częstość występowania zapalenia pęcherzyka żółciowego i obturacyjnego zapalenia trzustki (kamieni żółciowych). Jednak we wszystkich grupach leczenia wskaźniki częstości skorygowane o ekspozycję (ang. Exposure Adjusted Incidence Rates, EAIR) dla tych zdarzeń wynosiły poniżej 1 na 100 pacjentolat.

Opis wybranych działań niepożądanych

Wzrost aktywności enzymów wątrobowych

W ciągu pierwszych 4 tygodni po rozpoczęciu leczenia resmetiromem obserwowano niewielkie zwiększenie średniej aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) i aminotransferazy asparaginianowej (AspAT). Zwiększenie takie występowało częściej u pacjentów leczonych jednocześnie statynami. W obu grupach dawkowania resmetiromu po 4 tygodniach od rozpoczęcia leczenia średnie zwiększenie aktywności AlAT i AspAT nie przekraczało 1,5-krotności wartości wyjściowej. Aktywności te powracały do wartości wyjściowych około 8 tygodni po rozpoczęciu leczenia.

Badania czynnościowe tarczycy

Po 12 miesiącach u pacjentów otrzymujących placebo oraz leczonych resmetiromem w dawkach 80 mg raz na dobę i 100 mg raz na dobę obserwowano spadek stężenia prohormonu, wolnej tyroksyny (FT4), średnio o 2%, 13% i 17%, przy minimalnych zmianach stężenia aktywnego hormonu trójiodotyroniny (T3) lub tyreotropiny (TSH). Nie zaobserwowano żadnych objawów klinicznych świadczących o obniżeniu stężenia FT4.

Inne szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Spośród 1794 pacjentów z MASH uczestniczących w badaniach klinicznych resmetiromu, którzy otrzymali zalecaną dawkę (80 mg lub 100 mg), 440 (25%) było w wieku co najmniej 65 lat, a 54 (3%) — w wieku co najmniej 75 lat. Wśród starszych pacjentów w wieku ≥ 65 lat uczestniczących w badaniu MAESTRO NASH odsetek przerwania leczenia był wyższy w przypadku dawki 100 mg niż w przypadku dawki 80 mg.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9. Przedawkowanie

W badaniach klinicznych z udziałem zdrowych osób największa badana dawka resmetiromu wynosiła 200 mg raz na dobę przez okres do 14 dni — w jej przypadku nie zgłaszano żadnych dodatkowych działań niepożądanych.

W przypadku przedawkowania należy obserwować pacjenta pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych działań niepożądanych (patrz punkt 4.8) i w razie konieczności zapewnić leczenie podtrzymujące.

Usunięcie tego produktu leczniczego przez hemodializę jest mało prawdopodobne ze względu na duży stopień wiązania z białkami (patrz punkt 5.2).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobach dróg żółciowych i wątroby, leki stosowane w chorobach wątroby, kod ATC: A05BA11.

Mechanizm działania

Resmetirom jest częściowym agonistą receptora hormonu tarczycy beta (THR- β) o działaniu ukierunkowanym na wątrobę. W teście funkcjonalnym aktywacji THR- β w warunkach *in vitro* resmetirom dawał 83,8% maksymalnej odpowiedzi w porównaniu z trójiodotyroniną (T3), wykazując EC₅₀ wynoszące 0,21 μ M. Ten sam test funkcjonalny agonizmu wobec receptora hormonu tarczycy alfa (THR- α) wykazał skuteczność resmetiromu wynoszącą 48,6% w porównaniu z T3, z EC₅₀ wynoszącym 3,74 μ M. THR- β jest dominującą formą THR w wątrobie. Stymulacja THR- β w wątrobie poprawia czynność mitochondriów i metabolizm lipidów oraz zwiększa β -oksydację kwasów tłuszczowych, ograniczając w ten sposób gromadzenie się lipotoksycznego tłuszczu w wątrobie, stan zapalny i włóknienie wątroby. Agonistyczne, ukierunkowane na wątrobę działanie resmetiromu wobec THR- β jest szczególnie istotne w leczeniu MASH i cechuje się minimalną aktywnością pozacelową wobec THR- α w tkankach, takich jak serce i kości.

Działanie farmakodynamiczne

Zawartość tłuszczu w wątrobie

Resmetirom zmniejsza zawartość tłuszczu w wątrobie w ocenie protonowej gęstości frakcji tłuszczowej metodą rezonansu magnetycznego (ang. magnetic resonance imaging-proton density fat fraction, MRI-PDFF) lub za pomocą parametru kontrolowanego tłumienia fali (ang. controlled attenuation parameter, CAP) w badaniu FibroScan. Zmniejszenie zawartości tłuszczu w badaniu MRI-PDFF zaobserwowano po 16 (pierwsza ocena) i 52 tygodniach leczenia. Zmniejszenie zawartości tłuszczu na podstawie parametru CAP zaobserwowano po 52 tygodniach leczenia.

Zmniejszenie stężenia lipidów

Resmetirom zmniejsza stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL), apolipoproteiny B, lipoproteiny (a) i triglicerydów we krwi. Zmniejszenie stężenia w kontekście wszystkich punktów końcowych dotyczących lipidów obserwowano początkowo po 4 tygodniach leczenia (pierwsza ocena) i utrzymywał się on w tygodniu 24 i do 52 tygodni leczenia.

Prohormon FT4

Podczas pierwszej oceny po 4 tygodniach leczenia zaobserwowano zmniejszenie stężenia prohormonu FT4. Podobne spadki stężenia FT4 obserwowano podczas leczenia.

Globulina wiążąca hormony płciowe (ang. sex hormone binding globulin, SHBG)

Resmetirom zwiększał stężenia globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG) podczas pierwszej oceny po 4 tygodniach leczenia i w dłuższych okresach leczenia. W tygodniu 52 wzrost stężenia SHBG względem wartości wyjściowej wynosił 145% (95% CI: 128, 160%) w przypadku dawki 80 mg, 205% (95% CI: 182, 229%) w przypadku dawki 100 mg oraz -0,4% (95% CI: -4, 2%) w przypadku placebo. Wzrost stężenia SHBG nie wiązał się z żadnymi znanymi działaniami niepożądanymi.

Elektrofizjologia serca

W badaniu z udziałem zdrowych osób resmetirom w dawce 200 mg podawanej przez 7 dni nie wydłużał odstępów QT, PR, QRS ani nie zmieniał częstości akcji serca.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność resmetiromu oceniano w jednym wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w którym uczestniczyli pacjenci z MASH, ze zwłóknieniem wątroby (MAESTRO-NASH).

Część badania MAESTRO-NASH dotycząca wyników po 54 miesiącach nadal trwa.

Podwójnym pierwszorzędnym punktem w analizie końcowej w tygodniu 52 był wpływ resmetiromu porównywanego z placebo na: 1) odsetek pacjentów z ustąpieniem NASH (balonowanie 0, stan zapalny 0,1), związanym z co najmniej 2-punktowym zmniejszeniem wskaźnika aktywności NAFLD (NAS) i bez pogorszenia zwłóknienia w biopsji wątroby, oraz 2) poprawę histologiczną w stosunku do punktu wyjściowego, wykazaną na podstawie co najmniej 1-punktowej poprawy zwłóknienia (z oceną zgodną z systemem NASH Clinical Research Network [CRN]) w biopsji wątroby i braku pogorszenia NAS (łącznie trzy parametry składowe wskaźnika NAS: balonowanie, stan zapalny i tłuszczenie).

Do badania MAESTRO-NASH włączono pacjentów z metabolicznymi czynnikami ryzyka, u których w punkcie wyjściowym lub w okresie bezpośrednio przed włączeniem wykonano biopsję wątroby potwierdzającą rozpoznanie NASH ze wskaźnikiem NAS wynoszącym co najmniej 4 i ze zwłóknieniem w stopniu 2 albo 3.

W ocenie w tygodniu 52 uwzględniono 917 pacjentów ze zwłóknieniem w stopniu F2 albo F3, którzy otrzymywali resmetirom 80 mg (n = 306), resmetirom 100 mg (n = 308) albo placebo (n = 303) raz na dobę w dodatku do porad w zakresie diety i ćwiczeń fizycznych. Pacjenci przyjmowali stabilne dawki produktów leczniczych stosowanych w leczeniu cukrzycy, dyslipidemii i nadciśnienia tętniczego. Pacjentów stratyfikowano pod kątem cukrzycy typu 2 (występowanie/brak) i stopnia zwłóknienia w punkcie wyjściowym.

Charakterystyka demograficzna i charakterystyka wyjściowych parametrów choroby były zrównoważone między grupami leczenia. Średni (SD) wiek w punkcie wyjściowym wynosił 57 (11) lat. 25% pacjentów było w wieku powyżej 65 lat, a 2% pacjentów — w wieku co najmniej 75 lat. W całej populacji uczestników 56% stanowiły kobiety, 21% to osoby o latynoskim pochodzeniu etnicznym, a pod względem ras: 89% — rasa biała, 3% — inna rasa, 3% — rasa żółta, 2% — rasa czarna. Średnie BMI wynosiło 36 (7), a średnia masa ciała — 101 (23) kg. Wyjściową charakterystykę choroby i chorób współistniejących przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Wyjściowa charakterystyka choroby i chorób współistniejących u pacjentów ze zwłóknieniem w stopniu F2 i F3 włączonych do badania MAESTRO-NASH

	Ogółem (N = 917)
Cukrzyca typu 2, n (%)	614 (67)
Nadciśnienie, n (%)	715 (78)
Dyslipidemia, n (%)	652 (71)
Stosowanie statyn, n (%)	441 (48)
Stosowanie tyroksyny, n (%)	124 (14)
VCTE w badaniu FibroScan (kPa), mediana (Q1, Q3)	12 (10, 15)
CAP w badaniu FibroScan (dB/m), mediana (Q1, Q3)	350 (321, 378)
MRI-PDFF (%), mediana (Q1, Q3)	17 (13, 22)
Stopień zwłóknienia	
F2, n (%)	319 (35)
F3, n (%)	583 (64)
Wartość NAS ≥ 5 w momencie przesiewu, n (%)	770 (84)
Wynik ELF (n = 905), mediana (Q1, Q3)	9,7 (9,2, 10,4)
Wskaźnik Fib-4 (n = 915), mediana (Q1, Q3)	1,3 (1,0, 1,8)

Uwaga: Pacjenci, u których w ponownej ocenie w punkcie wyjściowym stwierdzono stopień F4, byli uznawani za pacjentów w stopniu F3 w celach stratyfikacji i analizy i uwzględniono ich w wartościach dla pacjentów w stopniu F3.

Dla dawek 80 i 100 mg resmetiromu osiągnięto obydwa pierwszorzędowe punkty końcowe z istotną statystycznie poprawą względem placebo w zakresie ustąpienia NASH i poprawą w zakresie zwłóknienia (o jeden stopień; tabela 3). Przedziały ufności dla innych punktów końcowych badania nie były kontrolowane w przypadku wyników określanych na podstawie wielu parametrów. Ustąpienie NASH i poprawa w zakresie zwłóknienia były spójne niezależnie od wieku, płci, występowania cukrzycy i wyjściowego stopnia zwłóknienia. Po zastosowaniu obydwu dawek resmetiromu obserwowano także poprawę w zakresie ustąpienia NASH i poprawę w zakresie zwłóknienia (łącznie) w porównaniu z placebo.

Tabela 3. Działanie resmetiromu u pacjentów ze zwłóknieniem w stopniu F2/F3 w tygodniu 52 w kontekście pierwszorzędowych punktów końcowych badania MAESTRO-NASH dotyczących biopsji wątroby

Punkt końcowy w tygodniu 52	Resmetirom 80 mg (N = 300)	Resmetirom 100 mg (N = 306)	Placebo (N = 300)
Ustąpienie NASH (%)	26	30	10
% różnicy względem placebo (95% CI)	16 (11, 22)	21 (15, 26)	
Wartość p	<0,0001	<0,0001	
Poprawa w zakresie zwłóknienia (%)	27	29	17
% różnicy względem placebo (95% CI)	9 (4, 15)	12 (6, 18)	
Wartość p	0,0017	<0,0001	

Uwaga: W przypadku brakujących danych pacjentów uznawano za nieodpowiadających na leczenie. Ponadto wyłączono 11 pacjentów, u których biopsje wykonano z opóźnieniem, poza oknem czasowym na analizę, z powodu problemów związanych z COVID.

W tygodniu 12 zaobserwowano występowanie zmniejszenia aktywności enzymów wątrobowych względem wartości wyjściowej, utrzymującego się przez ponad rok, u pacjentów leczonych resmetiromem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (tabela 4).

Tabela 4. Średnia procentowa zmiana aktywności enzymów wątrobowych między punktem wyjściowym a tygodniem 48 u pacjentów ze zwłóknieniem w stopniu F2-F3 — analiza ANCOVA z imputacją wielokrotną na podstawie placebo (-CR; zmodyfikowana populacja zgodna z intencją leczenia ze zwłóknieniem w stopniu F2/F3, tydzień 52)

Parametr	Resmetirom 80 mg N = 305	Resmetirom 100 mg N = 308	Placebo N = 303
AlAT (% CFB)	-17,2	-22,5	1,0
Względem placebo (95% CI)	-18,2 (-27,0, -9,5)	-23,6 (-32,5, -14,7)	
AspAT (% CFB)	-13,8	-18,7	3,6
Względem placebo (95% CI)	-17,4 (-25,7, -9,1)	-22,2 (-30,7, -13,8)	
GGT (% CFB)	-21,8	-27,4	5,7
Względem placebo (95% CI)	-27,5 (-36,8, -18,1)	-32,0 (-42,7, -23,4)	

ANCOVA — analiza kowariancji, % CFB — procentowa zmiana względem wartości wyjściowej, CI — przedział ufności, CR — kopia odniesienia.

Uwaga: N — liczba pacjentów wykorzystanych do obliczenia LSM po imputacji (imputacji nie przeprowadzono u pacjentów z brakującymi danymi wyjściowymi).

Uwaga: W analizie tej uwzględniono pacjentów w stopniu F3 w momencie określania kwalifikowalności do udziału, u których w ponownej ocenie przez dowolnego patomorfologa stwierdzono stopień F4 w punkcie wyjściowym.

% CFB — procentowa zmiana względem wartości wyjściowej.

W przypadku wielu biomarkerów NASH u pacjentów ze zwiększoną wartością wyjściową większą poprawę — w tym w zakresie CK-18, wyniku ELF, PIIINP, TIMP-1 i kwasu hialuronowego (HA) — między punktem wyjściowym a tygodniem 52 zaobserwowano u pacjentów leczonych resmetiromem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo.

Wyniki dotyczące punktów końcowych związanych z badaniami obrazowymi potwierdzały pierwotną ocenę, jak pokazuje poniższa tabela (tabela 5).

Tabela 5. Średnia zmiana dotycząca punktów końcowych związanych z badaniami obrazowymi między punktem wyjściowym a tygodniem 52 u pacjentów ze zwłóknieniem w stopniu F2-F3 — analiza ANCOVA z imputacją wielokrotną na podstawie placebo (CR; zmodyfikowana populacja zgodna z intencją leczenia ze zwłóknieniem w stopniu F2/F3, tydzień 52)

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

ANCOVA — analiza kowariancji, CFB — zmiana względem wartości wyjściowej, CI — przedział ufności, CR — kopia odniesienia.

Uwaga: N — liczba pacjentów wykorzystanych do obliczenia LSM po imputacji (imputacji nie przeprowadzono u pacjentów z brakującymi danymi wyjściowymi).

Uwaga: W analizie tej uwzględniono pacjentów w stopniu F3 w momencie określania kwalifikowalności do udziału, u których w ponownej ocenie przez dowolnego patomorfologa stwierdzono stopień F4 w punkcie wyjściowym.

Resmetirom zmniejszał stężenia cząsteczek lipidów i lipoprotein w większym stopniu niż placebo (tabela 6). W tygodniu 24 resmetirom w obu badanych dawkach znacznie zmniejszał stężenie LDL-C, co stanowiło kluczowy drugorzędowy punkt końcowy badania MAESTRO-NASH.

Tabela 6. Średnia procentowa zmiana stężenia LDL-C między punktem wyjściowym a tygodniem 52 u pacjentów ze zwłóknieniem w stopniu F2/F3

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

Uwaga: Wartość N wywiedziono na podstawie 917 pacjentów łącznie, z pominięciem o jednego pacjenta w grupie resmetiromu 80 mg, w przypadku którego wyjściowe stężenie LDL-C nie było dostępne.

Uwaga: Brakujące dane uzupełniono za pomocą imputacji wielokrotnej na podstawie placebo (CR).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań resmetiromu w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu stłuszczeniowego zapalenia wątroby związanego z dysfunkcją metaboliczną (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Dopuszczenie warunkowe

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Po dawkach podawanych raz na dobę stan stacjonarny jest zwykle osiągany w ciągu 3–6 dni od podania dawki. Ekspozycja na resmetirom w stanie stacjonarnym wzrasta proporcjonalnie do dawki między dawkami 40 mg (0,5-krotność najniższej zatwierdzonej zalecanej dawki) a 100 mg. Ekspozycja na resmetirom wzrasta w sposób większy niż proporcjonalny względem dawki, bo około 5,6-krotnie, między dawkami 100 mg a 200 mg (2-krotność najwyższej zatwierdzonej zalecanej dawki). Ekspozycja na resmetirom wzrastała od 1,5 raza do 3 razy w przypadku dawkowania raz na dobę; metabolit MGL-3623 nie ulega jednak kumulacji. Szacowana ekspozycja ogólnoustrojowa na resmetirom w stanie stacjonarnym u pacjentów z MASH wynikająca z modelowania farmakokinetyki (PK) populacyjnej została podsumowana w tabeli 7 poniżej. Ekspozycja na resmetirom jest podobna u pacjentów z MASH, ze zwłóknieniem w stopniu F2 i w stopniu F3.

Tabela 7. Szacowana ekspozycja ogólnoustrojowa na resmetirom w stanie stacjonarnym u pacjentów z MASH, ze zwłóknieniem (stopnie F2 i F3)

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

Wchłanianie

W przypadku resmetiromu mediana czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu (T_{max}) wynosi około 4 godzin po podaniu wielokrotnych dawek dobowych resmetiromu 80 mg albo 100 mg.

Wpływ pokarmów

Jednoczesne podawanie z wysokotłuszczowym posiłkiem (odpowiednio około 150, 250 i 500–600 kalorii pochodzących z białka, węglowodanów i tłuszczu) nie miało klinicznie istotnego wpływu na

biodostępność resmetiromu po podaniu doustnym. Jednoczesne podawanie z pokarmem skutkowało spadkiem $C_{\max}$ o 33%, AUC — o 11%, i wydłużeniem mediany $T_{\max}$ o mniej więcej 2 godziny w porównaniu z podawaniem na czczo.

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji resmetiromu w stanie stacjonarnym (V_d/F) jest silnie skorelowana z masą ciała. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej u pacjentów z MASH, ze zwłóknieniem w stopniu F2/F3 i medianą masy ciała 99 kg mediana V_d/F w stanie stacjonarnym wynosiła 62,8 l. Resmetirom wiąże się z białkami osocza w ponad 99%.

Metabolizm

Badania *in vitro* wykazały, że resmetirom jest częściowo metabolizowany przez CYP2C8 i jest substratem transporterów, w tym OATP1B1, OATP1B3 i BCRP.

Resmetirom ma dwa główne metabolity: kwas szczawiowy i MGL-3623. Działanie MGL-3623 względem THR- β jest mniej więcej 30-krotnie słabsze w porównaniu z resmetiromem. MGL-3623 stanowił około 16%, a kwas szczawiowy stanowił około 15% całkowitej wartości AUC w osoczu w bilansie masowym po podaniu doustnym dawki wielokrotnej z zastosowaniem 100 mg resmetiromu w postaci roztworu. Po wielokrotnym podaniu dawek resmetiromu MGL-3623 nie ulega kumulacji.

Eliminacja

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej u pacjentów z MASH, ze zwłóknieniem w stopniu F2/F3 mediana okresu półtrwania resmetiromu w fazie eliminacji w osoczu ($t_{1/2}$) wynosi 4,5 godziny. Średni pozorny klirens (CL/F) w stanie stacjonarnym wynosi 18,6 l/h (CV%: 64,4).

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Należy unikać stosowania resmetiromu u pacjentów ze zdekompensowaną marskością wątroby. Umiarkowane albo ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa B albo C w klasyfikacji Childa-Pugha) zwiększa $C_{\max}$ i AUC resmetiromu, co może zwiększać ryzyko działań niepożądanych.

Losy resmetiromu i jego metabolitu oceniano u pacjentów bez MASH, z zaburzeniami czynności wątroby (łagodnymi [N = 10], umiarkowanymi [N = 10] i ciężkimi [N = 3], zgodnie z klasyfikacją Childa-Pugha) i u osób z prawidłową czynnością wątroby (n = 8) po wielokrotnym podawaniu resmetiromu w dawce 80 mg przez 6 dni.

W porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wątroby, po wielokrotnym podawaniu dawki 80 mg przez 6 dni procentowy stosunek średniej geometrycznej AUC resmetiromu wynosił 115%, 303% i 2350% odpowiednio u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Procentowy stosunek średniej geometrycznej dla $C_{\max}$ wynosił odpowiednio 133%, 196% i 919% (patrz punkt 4.2).

Losy resmetiromu i jego metabolitu oceniano u pacjentów z MASH, z marskością wątroby w przebiegu MASH sklasyfikowaną jako łagodne zaburzenia czynności wątroby (klasa A w klasyfikacji Childa-Pugha) i u pacjentów z MASH, bez marskości wątroby po wielokrotnym podawaniu 100 mg resmetiromu przez 6 dni. Losy PK resmetiromu nie ulegały zmianie w przypadku pacjentów z MASH, z marskością z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w klasyfikacji Childa-Pugha) w porównaniu z pacjentami z MASH, bez marskości wątroby. U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (marskość odpowiadająca klasie A w klasyfikacji Childa-Pugha) nie zaleca się dostosowywania dawki.

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności resmetiromu u pacjentów z MASH, z marskością wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

Farmakokinetykę resmetiromu i jego metabolitu MGL-3623 oceniano u osób z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Wydalanie przez nerki stanowi pomniejszą drogę eliminacji. U osób z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek ekspozycja na resmetirom była porównywalna z ekspozycją u osób z prawidłową czynnością nerek i nie była istotna klinicznie. U osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) wielokrotne dawkowanie spowodowało mniej więcej 1,5-krotny wzrost AUC i 1,3-krotny wzrost C_{max} resmetiromu w porównaniu z dopasowaną grupą kontrolną osób zdrowych. Ekspozycja na metabolit MGL-3623 zwiększała się w mniejszym stopniu. Zwiększenia te mieściły się w granicach zmienności obserwowanej w populacji ogólnej przy zalecanej dawce. Co ważne, obserwowane zmiany ekspozycji nie były związane z istotnymi klinicznie zmianami markerów farmakodynamicznych (w tym hormonów tarczycy, lipidów i SHBG) ani parametrów bezpieczeństwa. Dlatego dostosowywanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest uważane za konieczne (patrz punkt 4.2).

Inne szczególne grupy pacjentów

Na farmakokinetykę resmetiromu nie wpływały wiek (<65 lat i ≥ 65 lat), płeć ani rasa. Nie oceniano wpływu pochodzenia etnicznego.

Wyniki modelowania farmakokinetyki populacyjnej wskazują na szybszy klirens resmetiromu u pacjentów z większą masą ciała (patrz punkt 4.2). W modelowaniu zależności ekspozycji od dawki w przypadku resmetiromu nie zidentyfikowano innego niż masa ciała parametru, który wpływałby na parametry skuteczności.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz genotoksyczności, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Działanie rakotwórcze

W dwuletnim badaniu na myszach CD-1 resmetirom powodował powstawanie mięśniaka gładkokomórkowego lub mięśniakomięsaka gładkokomórkowego w macicy, gdy był podawany w dawce 100 mg/kg mc. na dobę (51-krotność maksymalnej zalecanej dawki na podstawie AUC). Nie zaobserwowano działania rakotwórczego u samic myszy przy dawkach do 30 mg/kg mc. na dobę (14-krotność maksymalnej zalecanej dawki na podstawie AUC) ani u samców myszy przy dawkach do 100 mg/kg mc. na dobę (35-krotność maksymalnej zalecanej dawki na podstawie AUC).

W dwuletnim badaniu na szczurach szczepu Sprague-Dawley resmetirom powodował powstawanie łagodnej fibroadenomy gruczołu sutkowego samców przy dawce 30 mg/kg mc. na dobę (6,5-krotność maksymalnej zalecanej dawki na podstawie AUC). Nie zaobserwowano działania rakotwórczego u samców szczurów przy dawkach do 6 mg/kg mc. na dobę (3,7-krotność maksymalnej zalecanej dawki na podstawie AUC) ani u samic szczurów przy dawkach do 30 mg/kg mc. na dobę (3,4-krotność maksymalnej zalecanej dawki na podstawie AUC).

Toksyczny wpływ na płodność, toksyczność reprodukcyjna i rozwojowa

W badaniu płodności i wczesnego rozwoju zarodkowego u samców i samic szczurów nie zaobserwowano niekorzystnego wpływu resmetiromu na płodność samców i samic, narządy

rozrodcze, funkcje rozrodcze ani wczesny rozwój zarodkowy przy doustnych dawkach do 30 mg/kg mc. na dobę (6,9- i 2,6-krotność maksymalnej zalecanej dawki na podstawie AUC, odpowiednio dla samców i samic).

Nie zaobserwowano wpływu na rozwój zarodkowo-płodowy u ciężarnych szczurów otrzymujących doustnie dawki do 100 mg/kg mc. na dobę (21-krotność maksymalnej zalecanej dawki na podstawie AUC) ani u ciężarnych królików otrzymujących doustnie dawki do 30 mg/kg mc. na dobę (2,8-krotność maksymalnej zalecanej dawki na podstawie AUC) w okresie organogenezy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna
Mannitol
Kroskarmeloza sodowa
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Rezdiffra 60 mg tabletki powlekane

Poli(alkohol winylowy)
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol
Talk

Rezdiffra 80 mg tabletki powlekane

Poli(alkohol winylowy)
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol
Talk
Żelaza tlenek żółty (E172)

Rezdiffra 100 mg tabletki powlekane

Poli(alkohol winylowy)
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol
Talk
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

3 lata.

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki powlekane Rezdiffra są dostarczane w blistrach z PVC/PCTFE powleczonych folią aluminiową.

Wielkość opakowania: 28 tabletek powlekanych.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Dublin
D06 H685
Irlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 sierpnia 2025 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. *Periodic safety update reports, PSURs*)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w art. 9 rozporządzenia (WE) nr 507/2006, zgodnie z którym podmiot odpowiedzialny powinien przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu co 6 miesięcy.

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan, RMP*)**

Podmiot odpowiedzialny podejmuje wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego i zgodnie z art. 14-a rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

Opis	Termin
W celu potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania resmetiromu u osób dorosłych ze stłuszczeniowym zapaleniem wątroby związanym z dysfunkcją metaboliczną (MASH), niebędącym następstwem marskości wątroby, z umiarkowanym lub zaawansowanym zwłóknieniem wątroby (stopień zwłóknienia od F2 do F3) podmiot odpowiedzialny przedłoży ostateczne wyniki badania MGL-3196-11 (MAESTRO-NASH) — randomizowanego badania fazy III prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo.	31 marca 2029 r.
W celu potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania resmetiromu u osób dorosłych ze stłuszczeniowym zapaleniem wątroby związanym z dysfunkcją metaboliczną (MASH), niebędącym następstwem marskości wątroby, z umiarkowanym lub zaawansowanym zwłóknieniem wątroby (stopień zwłóknienia od F2 do F3) podmiot odpowiedzialny przedłoży ostateczne wyniki badania MGL-3196-19 (MAESTRO-NASH OUTCOMES) — randomizowanego badania fazy III prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo.	31 marca 2028 r.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Rezdiffra 60 mg tabletki powlekane
resmetirom

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każda tabletka powlekana zawiera 60 mg resmetiromu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka powlekana
28 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Dublin
D06 H685
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1962/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Rezdiffra 60 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rezdiffra 60 mg tabletki powlekane
resmetirom

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Rezdiffra 80 mg tabletki powlekane
resmetirom

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każda tabletka powlekana zawiera 80 mg resmetiromu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka powlekana
28 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Dublin
D06 H685
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1962/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Rezdiffra 80 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rezdiffra 80 mg tabletki powlekane
resmetirom

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Rezdiffra 100 mg tabletki powlekane
resmetirom

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każda tabletka powlekana zawiera 100 mg resmetiromu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka powlekana
28 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Dublin
D06 H685
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1962/003

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Rezdiffra 100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rezdiffra 100 mg tabletki powlekane
resmetirom

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Rezdiffra 60 mg tabletki powlekane
Rezdiffra 80 mg tabletki powlekane
Rezdiffra 100 mg tabletki powlekane
resmetirom

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Rezdiffra i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Rezdiffra
3. Jak przyjmować lek Rezdiffra
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Rezdiffra
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Rezdiffra i w jakim celu się go stosuje

Substancją czynną zawartą w leku Rezdiffra jest resmetirom.

Rezdiffra jest lekiem stosowanym u osób dorosłych w leczeniu stłuszczeniowego zapalenia wątroby związanego z dysfunkcją metaboliczną (ang. metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, MASH). MASH to choroba wątroby, która powoduje gromadzenie się tłuszczu w wątrobie, co może powodować stan zapalny i uszkodzenie komórek wątroby. Lek Rezdiffra stosuje się u osób dorosłych, u których wystąpiły stan zapalny i uszkodzenie komórek powodujące umiarkowane (zwłóknienie stopnia 2) albo znaczne bliznowacenie (zwłóknienie stopnia 3).

Substancja czynna leku Rezdiffra, resmetirom, działa przez wiązanie i aktywację białka zwanego receptorem hormonu tarczycy beta (THR-β), znajdującego się w pewnego typu komórkach wątroby nazywanych hepatocytami. U pacjentów z MASH działanie THR-β jest osłabione. Przez aktywację THR-β w wątrobie resmetirom zwiększa rozpad tłuszczu. Ogranicza to ilość tłuszczu odkładającego się w wątrobie, co może pomóc zmniejszyć stan zapalny i zwłóknienie oraz poprawić czynność wątroby.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Rezdiffra

Kiedy nie przyjmować leku Rezdiffra

- jeśli pacjent ma uczulenie na resmetirom lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Rezdiffra należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

W szczególności należy poinformować lekarza, jeśli:

- u pacjenta występują choroby wątroby inne niż MASH, takie jak zakażenie wątroby, w tym wirusowe zapalenie wątroby (zapalenie wątroby spowodowane zakażeniem wirusowym), lub jakakolwiek choroba wątroby z aktywacją układu odpornościowego (naturalnego mechanizmu obronnego organizmu). Obejmuje to autoimmunologiczne zapalenie wątroby (zapalenie wątroby spowodowane przez układ odpornościowy atakujący własne komórki organizmu) i pierwotne zapalenie dróg żółciowych (uszkodzenie wątroby spowodowane przez układ odpornościowy atakujący drogi żółciowe — przewody, które transportują żółć z wątroby);
- pacjent pije napoje alkoholowe lub ma uszkodzenie wątroby z powodu picia alkoholu;
- pacjent ma problemy dotyczące pęcherzyka żółciowego, w tym kamienie żółciowe (niewielkie kamienie, zwykle zbudowane z cholesterolu, które powstają w pęcherzyku żółciowym).

Dzieci i młodzież

Nie należy podawać tego leku dzieciom ani młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie wiadomo, czy lek Rezdiffra jest bezpieczny i skuteczny w tej populacji.

Lek Rezdiffra a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o stosowaniu któregośkolwiek z następujących leków, ponieważ mogą one zwiększać stężenie leku Rezdiffra w organizmie, co może zwiększać ryzyko działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku Rezdiffra:

- *klopidogrel* (lek stosowany w celu zmniejszenia krzepliwości krwi),
- *deferazyroks* (lek stosowany w celu usunięcia nadmiaru żelaza z organizmu),
- *gemfibrozyl* (lek stosowany w celu zmniejszenia stężenia tłuszczów we krwi),
- *teryflunomid* (lek stosowany w leczeniu stwardnienia rozsianego).

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o stosowaniu któregośkolwiek z następujących leków, ponieważ lek Rezdiffra może zwiększać ich stężenia w organizmie, co może zwiększać ryzyko działań niepożądanych związanych ze stosowaniem tych leków:

- *atorwastatyna*, *prawastatyna*, *rozuwastatyna*, *symwastatyna* (grupa leków zwanych statynami, stosowanych w celu obniżenia stężenia cholesterolu),
- *pioglitazon* (lub inne tzw. substraty CYP2C8 — specjalna klasa leków stosowanych w leczeniu cukrzycy).

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Nie badano leku Rezdiffra u kobiet w ciąży. Nie zaleca się stosowania leku Rezdiffra w okresie ciąży.

Nie wiadomo, czy lek Rezdiffra może przenikać do mleka ludzkiego i mieć wpływ na dziecko. Lekarz pomoże zdecydować, czy pacjentka powinna przerwać karmienie piersią, czy też nie stosować leku Rezdiffra, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i ze stosowania leku Rezdiffra dla matki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek ten nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek Rezdiffra zawiera sól

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w każdej tabletkce, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Rezdiffra

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Jaką ilość leku przyjmować

Lek Rezdiffra ma postać tabletek doustnych, które można przyjmować z posiłkiem lub między posiłkami. Dawka leku Rezdiffra zależy od masy ciała pacjenta. W przypadku pacjentów o masie ciała:

- poniżej 100 kg: zalecana dawka wynosi 80 mg raz na dobę;
- 100 kg lub więcej: zalecana dawka wynosi 100 mg raz na dobę.

Lekarz może dostosować dawkę leku w zależności od czynności wątroby i w przypadku przyjmowania niektórych leków (patrz punkt „Lek Rezdiffra a inne leki”).

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Rezdiffra

Jeśli pacjent przyjął — bądź uważa, że przyjął — zbyt dużą dawkę leku Rezdiffra, powinien poinformować o tym lekarza.

Pominięcie przyjęcia leku Rezdiffra

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Należy przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze.

Przerwanie przyjmowania leku Rezdiffra

Nie należy przerywać przyjmowania leku Rezdiffra bez wcześniejszego omówienia tego z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Po rozpoczęciu przyjmowania leku Rezdiffra mogą wystąpić nudności i biegunka. Te działania niepożądane są na ogół łagodne i często ustępują samoistnie w ciągu mniej niż 3 tygodni. Jeśli takie działania nie ustąpią w ciągu 3 tygodni lub się nasilą, pacjent powinien zasięgnąć porady lekarza.

Bardzo często (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentów):

- biegunka
- nudności

Często (mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 10 pacjentów):

- swędzenie (świąd)

Niezbyt często (mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 100 pacjentów):

- wymioty
- ból brzucha (w jamie brzusznej)
- zaparcia
- wysypka
- zawroty głowy

Rzadko (mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 1000 pacjentów):

- zapalenie trzustki z powodu zablokowania przewodu trzustkowego (obturacyjne zapalenie trzustki)
- kamienie żółciowe (kamica żółciowa)
- zapalenie pęcherzyka żółciowego bądź problemy z trzustką lub przewodem żółciowym
- swędząca wysypka (pokrzywka)

Częstość nieznana (nie można oszacować częstości na podstawie dostępnych danych):

- nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby (hepatotoksyczność).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Rezdiffra

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Rezdiffra

- Substancją czynną leku jest resmetirom.
Każda tabletka powlekana zawiera:
 - Rezdiffra 60 mg: 60 mg resmetiromu,
 - Rezdiffra 80 mg: 80 mg resmetiromu,
 - Rezdiffra 100 mg: 100 mg resmetiromu.
- Pozostałe składniki to:
 - *rdzeń tabletki*: celuloza mikrokrystaliczna, mannitol, kroscarmeloza sodowa (patrz punkt 2 „Lek Rezdiffra zawiera sól”), bezwodna krzemionka koloidalna, magnezu stearynian;
 - *otoczka tabletki*: poli(alkohol winylowy), tytanu dwutlenek (E171), makrogol, talk;
 - lek Rezdiffra 80 mg tabletki powlekane zawiera również żelaza tlenek żółty (E172);
 - lek Rezdiffra 100 mg tabletki powlekane zawiera również żelaza tlenek żółty (E172) i żelaza tlenek czerwony (E172).

Jak wygląda lek Rezdiffra i co zawiera opakowanie

Lek Rezdiffra 60 mg tabletki powlekane ma postać białych tabletek powlekanych z napisem „P60” wytłoczonym po jednej stronie, gładkich po drugiej stronie, o wymiarach 6,4 mm × 12,2 mm.

Lek Rezdiffra 80 mg tabletki powlekane ma postać żółtych tabletek powlekanych z napisem „P80” wytłoczonym po jednej stronie, gładkich po drugiej stronie, o wymiarach 7,1 mm × 13,5 mm.

Lek Rezdiffra 100 mg tabletki powlekane ma postać beżowych do różowawych tabletek powlekanych z napisem „P100” wytłoczonym po jednej stronie, gładkich po drugiej stronie, o wymiarach 7,6 mm × 14,6 mm.

Lek Rezdiffra tabletki powlekane jest pakowany w blistry z PVC/PCTFE powleczone folią aluminiową.

Wielkość opakowania

28 tabletek powlekanych.

Podmiot odpowiedzialny

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Dublin
D06 H685
Irlandia

Wytwórca

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Ten lek został warunkowo dopuszczony do obrotu. Oznacza to, że oczekuje się na więcej danych dotyczących leku. Europejska Agencja Leków dokona co najmniej raz w roku przeglądu nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<https://www.ema.europa.eu>.