

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rezdiffra 60 mg comprimidos revestidos por película
Rezdiffra 80 mg comprimidos revestidos por película
Rezdiffra 100 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Rezdiffra 60 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 60 mg de resmetirom.

Rezdiffra 80 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 80 mg de resmetirom.

Rezdiffra 100 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de resmetirom.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Rezdiffra 60 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película, brancos e ovais, com a gravação «P60» numa das faces e lisos na outra face. Dimensões aproximadas dos comprimidos: 6,4 mm x 12,2 mm.

Rezdiffra 80 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película, amarelos e ovais, com a gravação «P80» numa das faces e lisos na outra face. Dimensões aproximadas dos comprimidos: 7,1 mm x 13,5 mm.

Rezdiffra 100 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película, de cor bege a rosada e ovais, com a gravação «P100» numa das faces e lisos na outra face. Dimensões aproximadas dos comprimidos: 7,6 mm x 14,6 mm.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1. Indicações terapêuticas

Rezdiffra é indicado em conjunto com dieta e exercício físico para o tratamento de adultos com esteatose hepática associada a disfunção metabólica (MASH) não cirrótica com fibrose hepática moderada a avançada (estádios F2 a F3).

4.2. Posologia e modo de administração

Posologia

A posologia baseia-se no peso corporal do doente (ver secção 5.2):

- Nos doentes com peso inferior a 100 kg, a dose recomendada é de 80 mg, por via oral, uma vez por dia.
- Nos doentes com peso igual ou superior a 100 kg, a dose recomendada é de 100 mg, por via oral, uma vez por dia.

Doses esquecidas ou atrasadas

Em caso de esquecimento de uma dose de resmetirom, o doente deve tomar a dose seguinte na hora programada. Não deve ser tomada uma dose dupla para compensar a dose em falta.

Inibidores do CYP2C8

A utilização concomitante de resmetirom com inibidores potentes do CYP2C8 (p. ex., gemfibrozil) não é recomendada. Se o resmetirom for utilizado concomitantemente com um inibidor moderado do CYP2C8 (p. ex., clopidogrel, deferasirox, teriflunomida), a dose de resmetirom deve ser reduzida de 100 mg para 80 mg em doentes com peso ≥ 100 kg e de 80 mg para 60 mg em doentes com peso < 100 kg (ver secção 4.5).

Populações especiais

Compromisso hepático

- *Compromisso hepático ligeiro*

Não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes com insuficiência hepática ligeira (Child-Pugh classe A). A segurança e eficácia não foram demonstradas na cirrose Child-Pugh classe A (ver secção 5.2).

- *Insuficiência hepática moderada ou grave*

Foi observado um aumento da exposição ($C_{\text{máx}}$ e AUC) ao resmetirom em doentes com insuficiência hepática moderada ou grave. O resmetirom não deve ser utilizado em doentes com insuficiência hepática moderada ou grave (Child-Pugh classes B ou C) (ver secção 5.2).

Compromisso renal

- *Compromisso renal ligeiro (TFGe 60 a 89 ml/min), insuficiência renal moderada (TFGe 30 a 59 ml/min) e insuficiência renal grave (TFGe 15 a 29 ml/min)*

Não é recomendado qualquer ajuste posológico de resmetirom em doentes com insuficiência renal ligeira, moderada ou grave. Na insuficiência renal moderada ou grave, o aumento da exposição encontra-se dentro da variabilidade esperada para a exposição (ver secção 5.2).

Idosos

Não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes com idade ≥ 65 anos (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia do resmetirom em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade ainda não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Via oral.

O resmetirom pode ser tomado com ou sem alimentos (ver secção 5.2).

4.3. Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4. Advertências e precauções especiais de utilização

Acontecimentos na vesícula biliar

Em estudos clínicos, foi observada colecistite com mais frequência em doentes tratados com resmetirom do que em doentes tratados com placebo. Em caso de suspeita de colelitíase, é indicada a realização de estudos de diagnóstico da vesícula biliar e um seguimento clínico adequado.

Utilização noutras doenças do fígado

O resmetirom não foi estudado em doentes com outras doenças hepáticas subjacentes. O resmetirom deve ser utilizado com precaução em doentes com MASH com outras doenças hepáticas subjacentes, tais como doenças hepáticas autoimunes ou hepatite viral ativa. O resmetirom deve ser utilizado com precaução em doentes com doença hepática relacionada com o álcool.

Enzimas hepáticas

As enzimas hepáticas devem ser regularmente monitorizadas durante o tratamento. Em caso de suspeita de hepatotoxicidade, descontinuar o tratamento com resmetirom e continuar a monitorizar os parâmetros hepáticos.

Sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente «isento de sódio».

4.5. Interação com outros medicamentos e outras formas de interação

O resmetirom é parcialmente metabolizado pelo CYP2C8.

Efeitos de outros medicamentos no resmetirom

Inibidores do CYP2C8

O clopidogrel, um inibidor moderado do CYP2C8, aumentou a exposição ao resmetirom (1,3 vezes a $C_{máx}$ e 1,7 vezes a AUC) em adultos saudáveis. Recomenda-se um ajuste da dose do resmetirom quando este é utilizado concomitantemente com inibidores moderados do CYP2C8. Uma vez que se

espera que ocorram aumentos ainda mais pronunciados com inibidores fortes do CYP2C8 (p. ex., gemfibrozil), a sua utilização concomitante não é recomendada (ver secção 4.2).

Inibidores dos transportadores OATP1B1, OATP1B3 e BCRP

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética do resmetirom quando este é utilizado concomitantemente com a ciclosporina (um inibidor dos transportadores OATP1B1/1B3 e BCRP).

Efeitos do resmetirom noutros medicamentos

Inibidores da HMG-CoA redutase (estatinas)

O efeito do resmetirom na farmacocinética das estatinas (sinvastatina, rosuvastatina, pravastatina e atorvastatina) foi avaliado em estudos realizados em indivíduos saudáveis:

- Sinvastatina: A AUC aumentou 1,7 vezes e a $C_{\text{máx}}$ aumentou 1,4 vezes após a coadministração de uma dose única de sinvastatina 20 mg com o resmetirom (100 mg/dia).
- Rosuvastatina: A AUC aumentou 1,4 vezes e a $C_{\text{máx}}$ aumentou 1,8 vezes após a coadministração de uma dose única de rosuvastatina 20 mg com o resmetirom (100 mg/dia).
- Pravastatina: A AUC aumentou 1,4 vezes e a $C_{\text{máx}}$ aumentou 1,3 vezes após a coadministração de uma dose única de pravastatina 40 mg com o resmetirom (100 mg/dia).
- Atorvastatina: A AUC aumentou 1,4 vezes e a $C_{\text{máx}}$ não sofreu qualquer aumento após a coadministração de uma dose única de atorvastatina 20 mg com o resmetirom (100 mg/dia).

A rosuvastatina e a sinvastatina devem ser limitadas a uma dose diária de 20 mg; a pravastatina e a atorvastatina devem ser limitadas a uma dose diária de 40 mg.

Substratos do CYP2C8

O resmetirom é um substrato e inibidor ligeiro do CYP2C8. Num estudo clínico em indivíduos saudáveis, a coadministração de uma dose oral única de pioglitazona (15 mg), um substrato moderadamente sensível do CYP2C8, com resmetirom (100 mg/dia) resultou num aumento da AUC da pioglitazona de 1,5 vezes, sem que tenha ocorrido alteração na $C_{\text{máx}}$.

Embora não seja necessário um ajuste posológico, recomenda-se uma monitorização clínica quando o resmetirom é coadministrado com determinados substratos do CYP2C8 relativamente aos quais pequenos aumentos na exposição podem levar a reações adversas graves ou relacionadas com a dose.

Varfarina

Em indivíduos saudáveis, com INR estável, a administração de resmetirom (100 mg/dia) durante vários dias teve um efeito mínimo na AUC e na $C_{\text{máx}}$ da R- e S-varfarina. Não é necessário qualquer ajuste posológico.

4.6. Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de resmetirom em mulheres grávidas. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de resmetirom durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se o resmetirom e/ou os seus metabolitos são excretados no leite materno. Não pode ser excluído um possível risco para os recém-nascidos/lactentes.

Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a abstenção da terapêutica com resmetirom, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não estão disponíveis dados sobre a fertilidade em seres humanos. Os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos diretos ou indiretos na fertilidade (ver secção 5.3).

4.7. Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos do resmetirom sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8. Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas com mais frequência são diarreia, náuseas e prurido.

A diarreia ocorreu tipicamente no início do tratamento, foi ligeira a moderada e autolimitada, tendo-se resolvido, em média, em 2 a 3 semanas. O tempo mediano para a completa resolução da diarreia foi de 3 a 4 semanas. As náuseas ocorreram no início do tratamento e foram ligeiras a moderadas, tendo ocorrido mais frequentemente em doentes do sexo feminino.

Outros acontecimentos raros incluíram colecistite e urticária.

O motivo mais frequente para a descontinuação do tratamento em todos os grupos etários foi a retirada pelo participante.

Lista tabelada das reações adversas

Salvo indicação em contrário, as frequências das reações adversas apresentadas na Tabela 1 baseiam-se em frequências de acontecimentos adversos por todas as causas identificados em doentes aleatorizados para os braços de tratamento em dupla ocultação dos estudos clínicos de Fase 3 (MAESTRO-NASH e MAESTRO-NAFLD-1).

As reações adversas são apresentadas por classes de sistemas de órgãos MedDRA e frequência: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muito raras ($< 1/10\ 000$); desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 1: Lista de reações adversas nos estudos MAESTRO-NASH e MAESTRO-NAFLD-1

Classes de sistemas de órgãos	Frequência: Reações adversas
Doenças do sistema nervoso	Pouco frequentes: Tonturas
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes: Diarreia, náuseas Pouco frequentes: Dor abdominal, obstipação, vômitos Raras: Pancreatite obstrutiva ²
Afeções hepatobiliares	Raras: Colecistite ^{1,2} , colelitíase Desconhecido: Hepatotoxicidade
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes: Prurido Pouco frequentes: Erupção na pele Raras: Urticária

¹ O termo «colecistite» inclui os seguintes termos preferidos: cálculos nos ductos biliares, cólica biliar, dilatação biliar, colecistite, colecistite aguda, colecistite crónica e colangite.

² Foi observada uma maior incidência de colecistite e de pancreatite obstrutiva (cálculos biliares) nos braços de tratamento em comparação com o placebo. No entanto, as taxas de incidência ajustadas para a exposição (EAIR) para estes acontecimentos foram inferiores a 1 por 100 doentes-ano (PY) para todos os braços de tratamento.

Descrição de reações adversas selecionadas

Aumento dos níveis das enzimas hepáticas

Foram observados aumentos ligeiros dos níveis médios de alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) nas primeiras 4 semanas após o início do tratamento com resmetirom. Estes aumentos foram mais frequentes nos doentes a receber terapêutica concomitante com estatinas. Em ambos os braços de tratamento com resmetirom, o aumento médio dos níveis de ALT e AST foi inferior a 1,5 vezes o valor inicial às 4 semanas após o início do tratamento. Estes níveis regressaram aos valores iniciais cerca de 8 semanas após o início do tratamento.

Testes da função tiroideia

Observou-se uma diminuição média dos níveis de pró-hormona T4 livre (FT4) de 2 %, 13 % e 17 % aos 12 meses nos doentes tratados com placebo, resmetirom 80 mg uma vez por dia e resmetirom 100 mg uma vez por dia, respetivamente, com alterações mínimas na hormona ativa T3 ou na TSH. Não se verificaram quaisquer ocorrências clínicas associadas às reduções da FT4.

Outras populações especiais

Idosos

Dos 1794 doentes com MASH incluídos nos estudos clínicos do resmetirom que receberam a dose recomendada (80 mg ou 100 mg), 440 (25 %) tinham idade igual ou superior a 65 anos e 54 (3 %) tinham idade igual ou superior a 75 anos. As taxas de descontinuação em doentes mais velhos, com idade ≥ 65 anos, no estudo MAESTRO-NASH foram superiores com a dose de 100 mg do que com a dose de 80 mg.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9. Sobredosagem

Em estudos clínicos em indivíduos saudáveis, a dose mais elevada de resmetirom testada foi de 200 mg uma vez por dia, durante um período máximo de 14 dias, sem que tenham sido notificadas quaisquer reações adversas adicionais.

Em caso de sobredosagem, o doente deve ser monitorizado relativamente a sinais ou sintomas de reações adversas (ver secção 4.8) e devem ser instituídos os cuidados de suporte necessários.

É pouco provável que o medicamento possa ser removido por hemodiálise devido à sua elevada ligação às proteínas (ver secção 5.2).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Terapêutica biliar e hepática, terapêutica hepática, código ATC: A05BA11.

Mecanismo de ação

O resmetirom é um agonista parcial dos recetores beta da hormona tiroideia (THR- β) seletivo para o fígado. O resmetirom produziu 83,8 % da resposta máxima em comparação com a tri-iodotironina (T3), com uma EC₅₀ de 0,21 μ M num ensaio funcional *in vitro* para a ativação do THR- β . O mesmo ensaio funcional para o agonismo dos recetores alfa da hormona tiroideia (THR- α) revelou uma eficácia de 48,6 % para o resmetirom em relação à T3, com uma EC₅₀ de 3,74 μ M. Os THR- β são a forma predominante de THR no fígado. A estimulação dos THR- β no fígado melhora a função mitocondrial e o metabolismo lipídico e aumenta a β -oxidação dos ácidos gordos, reduzindo a gordura hepática lipotóxica, a inflamação e a fibrose hepática. O agonismo dos THR- β do resmetirom, seletivo para o fígado, é particularmente relevante no tratamento da MASH e conduz a uma atividade mínima não específica nos THR- α em tecidos como o coração e o osso.

Efeitos farmacodinâmicos

Gordura hepática

O resmetirom diminui a quantidade de gordura no fígado, medida pela fração de gordura hepática baseada na densidade de prótons por ressonância magnética (MRI-PDFF) ou pelo parâmetro de atenuação controlada (CAP) do FibroScan. Observaram-se reduções na fração de gordura hepática determinada por MRI-PDFF às 16 semanas (primeira avaliação) e às 52 semanas de tratamento. Observaram-se reduções na fração de gordura hepática determinada por CAP às 52 semanas de tratamento.

Redução dos lípidos

O resmetirom reduz os níveis séricos de colesterol em lipoproteínas de baixa densidade (LDL), apolipoproteína B, lipoproteína (a) e triglicéridos. Foram observadas reduções em todos os parâmetros de avaliação final lipídicos inicialmente após 4 semanas (primeira avaliação) que se mantiveram às 24 e às 52 semanas de tratamento.

Pró-hormona FT4

Foram observadas concentrações reduzidas de pró-hormona FT4 na primeira avaliação, às 4 semanas de tratamento. Foram observadas reduções semelhantes da FT4 durante o tratamento.

Globulina de ligação a hormonas sexuais (SHBG)

O resmetirom aumentou as concentrações da globulina de ligação a hormonas sexuais (SHBG) na primeira avaliação às 4 semanas de tratamento e após tratamentos mais prolongados; na semana 52, foi observado um aumento na SHBG em relação aos valores iniciais de 145 % (IC 95 %: 128, 160 %) para a dose de 80 mg, de 205 % (IC 95 %: 182, 229 %) para a dose de 100 mg e de -0,4 % (IC 95 %: -4,2 %) para o placebo. Não se verificou qualquer associação entre as reações adversas conhecidas e o aumento da SHBG.

Eletrofisiologia cardíaca

O resmetirom, na dose de 200 mg administrada durante 7 dias, não prolongou o intervalo QT, nem o intervalo PR nem o intervalo QRS, nem alterou a frequência cardíaca num estudo em indivíduos saudáveis.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia do resmetirom foi estudada num estudo clínico multicêntrico, aleatorizado, com dupla ocultação e controlado por placebo, em doentes com MASH e fibrose hepática (MAESTRO-NASH). A parte do estudo MAESTRO-NASH relativa aos resultados aos 54 meses permanece em curso. Os parâmetros de avaliação final primários duplos da análise efetuada às 52 semanas foram os efeitos do resmetirom em comparação com o placebo na: 1) percentagem de doentes com resolução da esteatose hepática não alcoólica (NASH, na sigla em inglês) (balonização 0, inflamação 0,1) associada a uma redução de pelo menos 2 pontos no índice NAS (índice de atividade da doença do fígado gordo não alcoólico – NAFLD, na sigla em inglês) e sem agravamento da fibrose conforme avaliada através de biópsia hepática; e 2) melhoria histológica em relação ao início do estudo demonstrada por uma melhoria de pelo menos 1 ponto na fibrose (sistema da rede de investigação clínica [CRN] da NASH), conforme avaliada através de biópsia hepática sem agravamento do índice NAS (total de três componentes do índice NAS: balonização, inflamação e esteatose).

No estudo MAESTRO-NASH, foram incluídos doentes com fatores de risco metabólicos que tinham uma biópsia hepática no início do estudo ou uma biópsia anterior recente que mostrava NASH com um índice NAS de, pelo menos, 4 e fibrose em estágio 2 ou 3.

A avaliação às 52 semanas incluiu 917 doentes com fibrose F2 ou F3 que receberam resmetirom 80 mg (n = 306), resmetirom 100 mg (n = 308) ou placebo (n = 303) uma vez por dia, além de aconselhamento sobre dieta e exercício físico. Os doentes receberam doses estáveis de medicamentos para a diabetes, dislipidemia e hipertensão. Os doentes foram estratificados por estado inicial de diabetes tipo 2 (presente/ausente) e estágio de fibrose.

Os dados demográficos e as características da doença no início do estudo estavam equilibrados entre os braços de tratamento. A idade média (DP) dos doentes no início do estudo era de 57 (11) anos. 25 % dos doentes tinham idade superior a 65 anos e 2 % dos doentes tinham idade igual ou superior a 75 anos. Globalmente, 56 % dos participantes eram do sexo feminino, 21 % eram de etnia hispânica; no que respeita à raça, 89 % dos participantes eram brancos, 3 % de outras raças, 3 % eram asiáticos e 2 % eram de raça negra. O IMC médio era 36 (7) e o peso corporal médio era 101 (23) kg. As características iniciais da doença e as comorbilidades são apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2: Características iniciais da doença e comorbilidades em doentes F2 e F3 incluídos no estudo MAESTRO-NASH

	Total (N = 917)
Diabetes tipo 2, n (%)	614 (67)
Hipertensão, n (%)	715 (78)
Dislipidemia, n (%)	652 (71)
Utilização de estatinas, n (%)	441 (48)
Utilização de tiroxina, n (%)	124 (14)
FibroScan VCTE (kPa), mediana (Q1, Q3)	12 (10, 15)
FibroScan CAP (dB/m), mediana (Q1, Q3)	350 (321, 378)
MRI-PDFF (%), mediana (T1, T3)	17 (13, 22)
Estádio de fibrose	
F2, n (%)	319 (35)
F3, n (%)	583 (64)
NAS na seleção ≥ 5 , n (%)	770 (84)
Índice ELF (n = 905), mediana (Q1, Q3)	9,7 (9,2, 10,4)
Índice Fib-4 (n = 915), mediana (Q1, Q3)	1,3 (1,0, 1,8)

Nota: Os doentes que foram recodificados como sendo de estágio F4 no início do estudo foram considerados de estágio F3 para efeitos de estratificação e análise e estão incluídos nos valores relativos ao estágio F3.

Ambas as doses de resmetirom, 80 e 100 mg, atingiram os parâmetros de avaliação final primários, proporcionando uma melhoria estatisticamente significativa em relação ao placebo na resolução da NASH e uma melhoria da fibrose (por 1 estágio) (Tabela 3). Os intervalos de confiança dos outros parâmetros de avaliação final do estudo não foram controlados para múltiplas determinações. A resolução da NASH e a melhoria da fibrose foram consistentes, independentemente da idade, sexo, estado de diabetes e estágio de fibrose no início do estudo. Os parâmetros resolução da NASH e melhoria da fibrose (combinados) e redução da fibrose em 2 estádios também melhoraram com ambas as doses de resmetirom em comparação com o placebo.

Tabela 3: Efeito do resmetirom em doentes F2/F3 na semana 52 sobre os parâmetros de avaliação final primários de biópsia hepática no estudo MAESTRO-NASH

Parâmetro de avaliação final na semana 52	Resmetirom 80 mg (N = 300)	Resmetirom 100 mg (N = 306)	Placebo (N = 300)
Resolução da NASH (%)	26	30	10
% de diferença em relação ao placebo (IC 95 %)	16 (11, 22)	21 (15, 26)	
Valor p	< 0,0001	< 0,0001	
Melhoria da fibrose (%)	27	29	17
% de diferença em relação ao placebo (IC 95 %)	9 (4, 15)	12 (6, 18)	
Valor p	0,0017	< 0,0001	

Nota: Os dados em falta foram considerados como não respondedores. Além disso, foram excluídos 11 doentes cujas biópsias foram adiadas para uma data fora da janela temporal da análise devido a questões relacionadas com a COVID.

Na semana 12, foram observadas reduções nos níveis de enzimas hepáticas, em relação aos valores iniciais, em doentes tratados com resmetirom em comparação com doentes tratados com placebo, que continuaram a diminuir ao longo de 1 ano (Tabela 4).

Tabela 4: Variação percentual média desde o início do estudo até à semana 48 nos níveis de enzimas hepáticas em doentes F2-F3 – ANCOVA com imputação múltipla baseada no placebo (-CR) (Semana 52, População com intenção de tratar modificada – F2/F3)

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

ANCOVA = análise da covariância; % CFB = variação percentual em relação ao valor inicial; IC = intervalo de confiança; CR = *copy reference*

Nota: n = número de doentes usados para calcular a média dos mínimos quadrados (MMQ) após imputação (não foi realizada imputação para doentes sem dados iniciais).

Nota: Foram incluídos nesta análise os doentes que eram F3 aquando da determinação da elegibilidade e que foram reavaliados como F4 no início do estudo por um patologista.

% CFB = variação percentual em relação ao valor inicial

Em doentes com valores iniciais aumentados de vários biomarcadores de NASH (incluindo CK-18, índice ELF, PIIINP, TIMP-1 e ácido hialurónico [AH]) foram observadas melhorias mais significativas desde o início do estudo até à semana 52 nos que foram tratados com resmetirom em comparação com os que foram tratados com placebo.

Os resultados globais dos parâmetros de avaliação final imagiológicos confirmam a avaliação primária, tal como apresentado na tabela seguinte (Tabela 5).

Tabela 5: Alteração percentual média desde o início do estudo até à semana 52 nos parâmetros de avaliação final imagiológicos em doentes F2-F3 – ANCOVA com imputação múltipla baseada no placebo (-CR) (Semana 52, População com intenção de tratar modificada – F2/F3)

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

ANCOVA = análise da covariância; CFB = variação percentual em relação ao valor inicial; IC = intervalo de confiança; CR = *copy reference*

Nota: n = número de doentes usados para calcular a média dos mínimos quadrados (MMQ) após imputação (não foi realizada imputação para doentes sem dados iniciais).

Nota: Foram incluídos nesta análise os doentes que eram F3 aquando da determinação da elegibilidade e que foram reavaliados como F4 no início do estudo por um patologista.

O resmetirom conduziu a uma maior redução das partículas lipídicas e lipoproteínas em comparação com o placebo (Tabela 6). Na semana 24, o resmetirom reduziu significativamente o colesterol LDL (LDL-C), o principal parâmetro de avaliação final secundário do estudo MAESTRO-NASH, em ambas as doses estudadas.

Tabela 6: Variação percentual média do LDL-C desde o início do estudo até à semana 52 em doentes F2/F3

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

Nota: O valor N baseia-se no número total de 917 doentes menos um doente no grupo de resmetirom 80 mg que não tinha um valor inicial de LDL-C.

Nota: Dados em falta imputados com imputação múltipla baseada no placebo (CR)

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com resmetirom em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento da esteatose hepática associada a disfunção metabólica (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Aprovação condicional

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento. A Agência Europeia de Medicamentos procederá, pelo menos anualmente, à análise da nova informação sobre este medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2. Propriedades farmacocinéticas

Após a administração de doses únicas diárias, o estado estacionário é geralmente atingido ao fim de 3 a 6 dias. A exposição ao resmetirom em estado estacionário aumenta proporcionalmente à dose para doses entre 40 mg (0,5 vezes a dose recomendada mais baixa aprovada) e 100 mg. A exposição ao resmetirom aumenta proporcionalmente à dose para doses entre 100 mg e 200 mg (2 vezes a dose recomendada mais elevada aprovada) em cerca de 5,6 vezes. A exposição ao resmetirom aumentou 1,5 a 3 vezes após a administração de doses únicas diárias; no entanto, não se observa acumulação do metabolito MGL-3623. A exposição sistémica estimada ao resmetirom em estado estacionário em doentes com MASH, baseada em modelação farmacocinética (PK) populacional, está resumida na Tabela 7. A exposição ao resmetirom é semelhante entre os doentes com MASH e fibrose em estágio F2 ou fibrose em estágio F3.

Tabela 7: Exposição sistémica estimada ao resmetirom em estado estacionário em doentes com MASH e fibrose (F2 e F3)

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

Absorção

O tempo mediano até à concentração máxima do plasma ($T_{\text{máx}}$) de resmetirom é de aproximadamente 4 horas após doses diárias múltiplas de resmetirom 80 mg ou 100 mg.

Efeito dos alimentos

A administração concomitante de resmetirom e de uma refeição com elevado teor de gordura (aproximadamente 150, 250 e 500-600 calorias provenientes de proteínas, hidratos de carbono e gorduras, respetivamente) não teve qualquer efeito clinicamente relevante na biodisponibilidade oral do resmetirom. A administração concomitante de alimentos resultou numa diminuição de 33 % da $C_{\text{máx}}$, uma diminuição de 11 % da AUC e um atraso mediano no $T_{\text{máx}}$ de cerca de 2 horas, em comparação com a administração em jejum.

Distribuição

O volume aparente de distribuição em estado estacionário (V_d/F) do resmetirom está fortemente correlacionado com o peso corporal. Com base numa análise de farmacocinética populacional em doentes com MASH e fibrose em estágio F2/F3 e um peso corporal mediano de 99 kg, a V_d/F mediana no estado estacionário foi de 62,8 l. A percentagem de ligação do resmetirom às proteínas plasmáticas é superior a 99 %.

Biotransformação

Estudos *in vitro* demonstraram que o resmetirom é parcialmente metabolizado pelo CYP2C8 e é substrato de transportadores como OATP1B1, OATP1B3 e BCRP.

O resmetirom tem dois metabolitos principais: ácido oxálico e MGL-3623. O MGL-3623 é aproximadamente 30 vezes menos potente nos THR- β do que o resmetirom. Num estudo de balanço de massa por via oral com doses repetidas, que utilizou uma solução de 100 mg de resmetirom, o MGL-3623 representou aproximadamente 16 % da AUC plasmática total e o ácido oxálico representou cerca de 15 %. O MGL-3623 não se acumula com a administração repetida de resmetirom.

Eliminação

Com base numa análise de farmacocinética populacional, em doentes com MASH com fibrose em estágio F2/F3, a semivida plasmática terminal mediana ($t_{1/2}$) do resmetirom é de 4,5 horas. A depuração aparente média (CL/F) no estado estacionário é de 18,6 l/h (CV% 64,4).

Populações especiais

Compromisso hepático

A utilização de resmetirom deve ser evitada em doentes com cirrose descompensada. A insuficiência hepática moderada ou grave (Child-Pugh classe B ou C) aumenta a $C_{\text{máx}}$ e a AUC do resmetirom, o que pode aumentar o risco de reações adversas.

Comparou-se a distribuição do resmetirom e do seu metabolito em doentes com insuficiência hepática (ligeira [N = 10], moderada [N = 10] e grave [N = 3], tal como indicada pelo método de Child-Pugh) não MASH e em indivíduos com função hepática normal (n = 8), após administração repetida de 80 mg de resmetirom durante 6 dias.

Em comparação com os indivíduos com função hepática normal, após a administração repetida de 80 mg de resmetirom durante 6 dias, a razão percentual da média geométrica da AUC para o resmetirom foi de 115 %, 303 % e 2350 % nos doentes com insuficiência hepática ligeira, moderada e grave, respetivamente. A razão percentual das médias geométricas da $C_{\text{máx}}$ foi de 133 %, 196 % e 919 %, respetivamente (ver secção 4.2).

Comparou-se a distribuição do resmetirom e do seu metabolito em doentes com MASH, com cirrose associada a MASH classificada com insuficiência hepática ligeira (Child-Pugh classe A) e com

MASH não cirrótica após administração repetida de 100 mg de resmetirom durante 6 dias. Não foram observadas alterações na distribuição farmacocinética do resmetirom em doentes com cirrose associada a MASH com insuficiência hepática ligeira (Child-Pugh classe A), em comparação com doentes com MASH não cirrótica. Não se recomenda qualquer ajuste posológico em doentes com insuficiência hepática ligeira (cirrose Child-Pugh classe A).

A segurança e a eficácia do resmetirom não foram estabelecidas em doentes com cirrose associada a MASH.

Compromisso renal

A farmacocinética do resmetirom e do seu metabolito MGL-3623 foi avaliada em indivíduos com insuficiência renal ligeira, moderada e grave. A excreção renal é uma via de eliminação menor. Em participantes com insuficiência renal ligeira a moderada, a exposição ao resmetirom foi comparável à exposição de indivíduos com função renal normal e não foi clinicamente relevante. Em participantes com insuficiência renal grave ($\text{TFGe} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), a administração repetida resultou num aumento de aproximadamente 1,5 vezes na AUC e num aumento de 1,3 vezes na $C_{\text{máx}}$ para o resmetirom, em comparação com os controlos saudáveis equiparados. Observou-se um aumento menos pronunciado da exposição ao metabolito MGL-3623. Estes aumentos mantiveram-se dentro da variabilidade observada para a população geral na dose recomendada. É importante salientar que as alterações observadas na exposição não foram associadas a alterações clinicamente significativas nos marcadores farmacodinâmicos (incluindo hormonas da tiroide, lípidos e SHBG) nem nos sinais de segurança. Por conseguinte, não se considera necessário qualquer ajuste posológico em doentes com insuficiência renal (ver secção 4.2).

Outras populações especiais

A farmacocinética do resmetirom não foi afetada pelas variáveis idade (< 65 anos e ≥ 65 anos), género e raça. Não foram avaliados os efeitos da variável etnia.

Os resultados do modelo farmacocinético populacional sugerem uma eliminação mais rápida do resmetirom em doentes com peso corporal mais elevado (ver secção 4.2). Para além do peso corporal, não foi identificado nenhum outro parâmetro no modelo exposição-resposta do resmetirom que tenha afetado os parâmetros de eficácia.

5.3. Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelaram qualquer perigo especial para os seres humanos com base em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade por dose repetida e genotoxicidade.

Carcinogénese

Num estudo de 2 anos em ratos CD-1, o resmetirom produziu leiomioma ou leiomiossarcoma no útero na dose de 100 mg/kg/dia (51 vezes a dose máxima recomendada com base na AUC). Não foram observados efeitos tumorigénicos em ratinhos fêmeas em doses até 30 mg/kg/dia (14 vezes a dose máxima recomendada com base na AUC) nem em ratinhos machos em doses até 100 mg/kg/dia (35 vezes a dose máxima recomendada com base na AUC).

Num estudo de 2 anos em ratos Sprague-Dawley, o resmetirom produziu fibroadenoma benigno na glândula mamária de machos na dose de 30 mg/kg/dia (6,5 vezes a dose máxima recomendada com base na AUC). Não foram observados efeitos tumorigénicos em ratos machos com doses até 6 mg/kg/dia (3,7 vezes a dose máxima recomendada com base na AUC) nem em ratos fêmeas com doses até 30 mg/kg/dia (3,4 vezes a dose máxima recomendada com base na AUC).

Fertilidade, toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento

Num estudo de fertilidade e de desenvolvimento embrionário precoce em ratos machos e fêmeas, não se verificaram efeitos adversos do resmetirom na fertilidade masculina ou feminina, nos órgãos reprodutores, na função reprodutora nem no desenvolvimento embrionário precoce com doses orais até 30 mg/kg/dia (6,9 e 2,6 vezes a dose máxima recomendada com base na AUC, para homens e mulheres, respetivamente).

Não foram observados efeitos no desenvolvimento embrionário e fetal em ratas grávidas tratadas por via oral com uma dose até 100 mg/kg/dia (21 vezes a dose máxima recomendada com base na AUC) nem em coelhas grávidas tratadas por via oral com uma dose até 30 mg/kg/dia (2,8 vezes a dose máxima recomendada com base na AUC) durante o período de organogénese.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina
Manitol
Croscarmellose de sódio
Sílica coloidal anidra
Estearato de magnésio

Revestimento do comprimido

Rezdiffra 60 mg comprimidos revestidos por película

Poli(álcool vinílico)
Dióxido de titânio (E171)
Macrogol
Talco

Rezdiffra 80 mg comprimidos revestidos por película

Poli(álcool vinílico)
Dióxido de titânio (E171)
Macrogol
Talco
Óxido de ferro amarelo
(E172)

Rezdiffra 100 mg comprimidos revestidos por película

Poli(álcool vinílico)
Dióxido de titânio (E171)
Macrogol
Talco
Óxido de ferro amarelo
(E172)
Óxido de ferro vermelho
(E172)

6.2. Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3. Prazo de validade

3 anos.

6.4. Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 30 °C.

6.5. Natureza e conteúdo do recipiente

Rezdiffra comprimidos revestidos por película são embalados em blisters PVC/PCTFE fechados com folha de alumínio.

Embalagem de 28 comprimidos revestidos por película.

6.6. Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Dublin
D06 H685
Irlanda

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 18 de agosto de 2025

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela liberação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos no artigo 9.º do Regulamento (CE) n.º 507/2006 e, por conseguinte, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deve apresentar os RPS a cada 6 meses.

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL

Sendo esta uma autorização de introdução no mercado condicional e de acordo com o artigo 14-a do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
A fim de confirmar a eficácia e a segurança do resmetirom em adultos com esteatose hepática associada a disfunção metabólica (MASH) não cirrótica, com fibrose hepática moderada a avançada (estádios F2 a F3), o titular da AIM deve submeter os resultados finais do MGL-3196-11 (MAESTRO-NASH), um estudo de Fase III, com dupla ocultação, aleatorizado e controlado por placebo.	31 de março de 2029
A fim de confirmar a eficácia e a segurança do resmetirom em adultos com esteatose hepática associada a disfunção metabólica (MASH) não cirrótica, com fibrose hepática moderada a avançada (estádios F2 a F3), o titular da AIM deve submeter os resultados finais do MGL-3196-19 (MAESTRO-NASH OUTCOMES), um estudo de Fase III, com dupla ocultação, aleatorizado e controlado por placebo.	31 de março de 2028

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rezdiffra 60 mg comprimidos revestidos por película
resmetirom

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 60 mg de resmetirom.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película
28 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 30 °C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Dublin
D06 H685
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/25/1962/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Rezdiffra 60 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO — CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO — DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

EMBALAGENS BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rezdiffra 60 mg comprimidos revestidos por película
resmetirom

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rezdiffra 80 mg comprimidos revestidos por película
resmetirom

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 80 mg de resmetirom.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película
28 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 30 °C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Dublin
D06 H685
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/25/1962/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Rezdiffra 80 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO — CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO — DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

EMBALAGENS BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rezdiffra 80 mg comprimidos revestidos por película
resmetirom

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rezdiffra 100 mg comprimidos revestidos por película
resmetirom

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de resmetirom.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película
28 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 30 °C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Dublin
D06 H685
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/25/1962/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Rezdiffra 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO — CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO — DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

EMBALAGENS BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rezdiffra 100 mg comprimidos revestidos por película
resmetirom

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

C. Folheto informativo: Informação para o doente

Rezdiffra 60 mg comprimidos revestidos por película
Rezdiffra 80 mg comprimidos revestidos por película
Rezdiffra 100 mg comprimidos revestidos por película
resmetirom

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, ver o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Rezdiffra e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Rezdiffra
3. Como tomar Rezdiffra
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Rezdiffra
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Rezdiffra e para que é utilizado

Rezdiffra contém a substância ativa resmetirom.

Rezdiffra é um medicamento utilizado em adultos para o tratamento da esteatose hepática associada a disfunção metabólica (MASH). A MASH é uma doença do fígado em que a gordura se acumula no fígado, o que pode resultar em inflamação e lesões nas células do fígado. Rezdiffra é utilizado em adultos com inflamação e lesões nas células do fígado, que causam cicatrizes moderadas (fibrose de grau 2) ou cicatrizes significativas (fibrose de grau 3).

A substância ativa de Rezdiffra, o resmetirom, funciona ligando-se a uma proteína chamada recetor da hormona da tiroide beta (THR-β), e ativando-a, num tipo de célula do fígado chamada hepatócito. Nos doentes com MASH, os THR-β funcionam de forma insuficiente. Ao ativar os THR-β no fígado, o resmetirom aumenta a degradação da gordura. Isto reduz a quantidade de gordura armazenada no fígado, o que pode ajudar a reduzir a inflamação e a fibrose no fígado, e a melhorar a sua função.

2. O que precisa de saber antes de tomar Rezdiffra

Não tome Rezdiffra

- se tem alergia ao resmetirom ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Rezdiffra.

Em particular, informe o seu médico se:

- tiver outros problemas no fígado que não MASH, tais como uma infecção hepática, incluindo hepatite viral (inflamação do fígado causada por uma infecção viral) ou qualquer doença hepática que envolva o sistema imunitário (as defesas naturais do organismo). Isto inclui hepatite autoimune (inflamação do fígado causada pelo sistema imunitário que ataca as células do próprio organismo) e colangite biliar primária (lesões no fígado que ocorrem quando o sistema imunitário ataca os ductos biliares, que são os tubos que transportam a bÍlis a partir do fígado).
- beber bebidas alcoólicas ou se tiver problemas no fígado devido ao consumo de álcool.
- tiver problemas na vesícula biliar, incluindo cálculos biliares (pequenas pedras, geralmente compostas por colesterol, que se formam na vesícula biliar).

Crianças e adolescentes

Não administre este medicamento a crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade. Desconhece-se se Rezdiffra é seguro e eficaz para eles.

Outros medicamentos e Rezdiffra

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Informe o seu médico ou farmacêutico se tomar algum dos seguintes medicamentos, uma vez que estes medicamentos podem aumentar o nível de Rezdiffra no seu organismo, o que pode aumentar o risco de efeitos indesejáveis relacionados com Rezdiffra:

- *clopidogrel* (para reduzir a coagulação do sangue)
- *deferasirox* (para remover o excesso de ferro do organismo)
- *gemfibrozil* (para baixar as gorduras no sangue)
- *teriflunomida* (para o tratamento da esclerose múltipla)

Informe o seu médico ou farmacêutico se tomar algum dos seguintes medicamentos, uma vez que o Rezdiffra pode aumentar os níveis destes medicamentos no seu organismo, o que pode aumentar o risco de efeitos secundários relacionados com estes medicamentos:

- *atorvastatina*, *pravastatina*, *rosuvastatina*, *sinvastatina* (um grupo de medicamentos chamados estatinas, utilizados para reduzir os níveis de colesterol)
- *pioglitazona* (ou outros chamados substratos do CYP2C8, uma classe específica de medicamentos para o tratamento da diabetes)

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Rezdiffra não foi estudado em mulheres grávidas. Não se recomenda a utilização de Rezdiffra durante a gravidez.

Desconhece-se se Rezdiffra pode passar para o leite materno e afetar o bebé. O médico irá ajudá-la a decidir se deve deixar de amamentar ou evitar o tratamento com Rezdiffra, tendo em conta o benefício da amamentação para o bebé e o benefício de Rezdiffra para a mãe.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos deste medicamento sobre a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

Rezdiffra contém sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente «isento de sódio».

3. Como tomar Rezdiffra

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Que dose deve tomar

Rezdiffra está disponível na forma de um comprimido a tomar por via oral, que pode ser tomado com ou sem alimentos. A dose de Rezdiffra baseia-se no seu peso corporal. Para os doentes que pesam:

- menos de 100 kg, a dose recomendada é de 80 mg uma vez por dia.
- 100 kg ou mais, a dose recomendada é de 100 mg uma vez por dia.

O médico pode ajustar a dose em função da sua função hepática e se estiver a tomar determinados medicamentos (ver secção «Outros medicamentos e Rezdiffra»).

Se tomar mais Rezdiffra do que deveria

Informe o seu médico se tomou, ou se pensa que pode ter tomado, uma dose excessiva de Rezdiffra.

Caso se tenha esquecido de tomar Rezdiffra

Não tome uma dose a dobrar para compensar um comprimido que se esqueceu de tomar. Tome a dose seguinte à hora habitual.

Se parar de tomar Rezdiffra

Não pare de tomar Rezdiffra sem consultar o médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Pode ter náuseas e diarreia quando começar a tomar Rezdiffra. Estes efeitos secundários são, de um modo geral, ligeiros e normalmente desaparecem de forma espontânea em menos de 3 semanas. Se estes problemas não se resolverem no prazo de 3 semanas ou se piorarem, contacte o seu médico.

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):

- diarreia

- sensação de enjoo (náuseas)

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- comichão (prurido)

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas):

- vômitos
- dor de barriga (dor abdominal)
- prisão de ventre
- erupção na pele
- tonturas

Raros (podem afetar até 1 em cada 1000 pessoas):

- inflamação do pâncreas devido a uma obstrução (pancreatite obstrutiva)
- cálculos biliares (colelitíase)
- inflamação da vesícula biliar (colecistite) ou problemas no pâncreas ou no ducto biliar
- erupção cutânea com comichão (urticária)

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- Alterações nos testes da função hepática (hepatotoxicidade)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Rezdiffra

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar a temperatura inferior a 30 °C.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Rezdiffra

- A substância ativa é o resmetirom.
Cada comprimido revestido por película contém:
 - Rezdiffra 60 mg: 60 mg de resmetirom.
 - Rezdiffra 80 mg: 80 mg de resmetirom.
 - Rezdiffra 100 mg: 100 mg de resmetirom.
- Os outros componentes são:

- *Núcleo do comprimido:* Celulose microcristalina, manitol, croscarmellose de sódio (ver secção 2 «Rezdiffra contém sódio»), sílica coloidal anidra, estearato de magnésio.
- *Revestimento do comprimido:* Poli(álcool vinílico), dióxido de titânio (E171), macrogol, talco.
- Rezdiffra 80 mg comprimidos revestidos por película também contém óxido de ferro amarelo (E172).
- Rezdiffra 100 mg comprimidos revestidos por película também contém óxido de ferro amarelo (E172) e óxido de ferro vermelho (E172).

Qual o aspeto de Rezdiffra e conteúdo da embalagem

Rezdiffra 60 mg comprimidos revestidos por película são comprimidos brancos e ovais, medem 6,4 mm x 12,2 mm, são revestidos por película, têm a gravação «P60» numa das faces e são lisos na outra face.

Rezdiffra 80 mg comprimidos revestidos por película são comprimidos amarelos e ovais, medem 7,1 mm x 13,5 mm, são revestidos por película, têm a gravação «P80» numa das faces e são lisos na outra face.

Rezdiffra 100 mg comprimidos revestidos por película são comprimidos de cor bege a rosada, ovais, medem 7,6 mm x 14,6 mm, são revestidos por película, têm gravação «P100» numa das faces e são lisos na outra face.

Rezdiffra comprimidos revestidos por película são embalados em blisters PVC/PCTFE fechados com folha de alumínio.

Dimensão da embalagem

28 comprimidos revestidos por película.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Dublin
D06 H685
Irlanda

Fabricante

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda mais informação sobre este medicamento. A Agência Europeia de Medicamentos irá rever, pelo menos uma vez por ano, nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.