

**ANEXA I**  
**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Rezdiffra 60 mg comprimate filmate  
Rezdiffra 80 mg comprimate filmate  
Rezdiffra 100 mg comprimate filmate

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

### Rezdiffra 60 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține resmetirom 60 mg.

### Rezdiffra 80 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține resmetirom 80 mg.

### Rezdiffra 100 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține resmetirom 100 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimat filmat.

### Rezdiffra 60 mg comprimate filmate

Comprimate filmate ovale, albe, marcate cu „P60” pe o față și netede pe cealaltă față. Dimensiunile aproximative ale comprimatelor sunt de 6,4 mm x 12,2 mm.

### Rezdiffra 80 mg comprimate filmate

Comprimate filmate ovale, galbene, marcate cu „P80” pe o față și netede pe cealaltă față. Dimensiunile aproximative ale comprimatelor sunt de 7,1 mm x 13,5 mm.

### Rezdiffra 100 mg comprimate filmate

Comprimate filmate ovale, de culoare bej până la rozaliu, marcate cu „P100” pe o față și netede pe cealaltă față. Dimensiunile aproximative ale comprimatelor sunt de 7,6 mm x 14,6 mm.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1. Indicații terapeutice**

Rezdiffra este indicat în asociere cu dieta și exercițiul fizic pentru tratamentul adulților cu steatohepatită noncirotică asociată disfuncției metabolice - SHDM (denumită în continuare MASH - metabolic dysfunction-associated steatohepatitis) cu fibroză hepatică moderată până la avansată (fibroză hepatică stadiul F2-F3).

## 4.2. Doze și mod de administrare

### Doze

Dozele sunt în funcție de greutatea pacientului (vezi pct. 5.2):

- Pentru pacienții cu greutatea < 100 kg, doza recomandată este de 80 mg, administrată oral o dată pe zi.
- Pentru pacienții cu greutatea ≥ 100 kg, doza recomandată este de 100 mg, administrată oral o dată pe zi.

### *Doze omise sau întârziate*

Dacă se omite o doză de resmetirom, pacientul trebuie să administreze următoarea doză la ora programată. Nu trebuie administrată o doză dublă pentru a compensa doza omisă.

### *Inhibitori ai CYP2C8*

Nu se recomandă administrarea de resmetirom în asociere cu inhibitori puternici ai CYP2C8 (de exemplu, gemfibrozil). Dacă se administrează resmetirom în asociere cu un inhibitor moderat al CYP2C8 (de exemplu, clopidogrel, deferasirox, teriflunomidă), doza de resmetirom trebuie redusă de la 100 mg la 80 mg pentru pacienții cu greutatea ≥ 100 kg și de la 80 mg la 60 mg pentru pacienții cu greutatea < 100 kg (vezi pct. 4.5).

### Grupe speciale de pacienți

#### *Insuficiență hepatică*

- *Insuficiență hepatică ușoară*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A conform clasificării Child-Pugh). Siguranța și eficacitatea nu au fost demonstrate în ciroza clasa A conform clasificării Child-Pugh (vezi pct. 5.2).

- *Insuficiență hepatică moderată sau severă*

S-a observat o expunere crescută ( $C_{max}$  și ASC) la resmetirom la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă. Resmetirom nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă (clasa B sau C conform clasificării Child-Pugh) (vezi pct. 5.2).

#### *Insuficiență renală*

- *Insuficiență renală ușoară (RFG 60 până la 89 ml/min), insuficiență renală moderată (RFG 30 până la 59 ml/min) și insuficiență renală severă (RFG 15 până la 29 ml/min)*

Nu se recomandă ajustarea dozei de resmetirom la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă. În insuficiența renală moderată sau severă, creșterea expunerii se încadrează în limitele variabilității preconizate a expunerii (vezi pct. 5.2).

#### *Vârstnici*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani (vezi pct. 5.2).

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea utilizării de resmetirom la copiii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu există date disponibile.

#### Mod de administrare

Administrare orală.

Resmetirom poate fi administrat cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2).

#### **4.3. Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

#### **4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

##### Evenimente la nivelul vezicii biliare

În studiile clinice, colecistita a fost observată mai frecvent la pacienții tratați cu resmetirom, comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo. Dacă este suspectat diagnosticul de litiază biliară, sunt indicate examinări diagnostice la nivelul vezicii biliare și monitorizare clinică adecvată.

##### Utilizarea în alte boli hepatice

Resmetirom nu a fost studiat la pacienți cu alte afecțiuni hepatice preexistente. Resmetirom trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu MASH care au alte afecțiuni hepatice preexistente, cum ar fi afecțiuni hepatice autoimune sau hepatită virală activă. Resmetirom trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu afecțiuni hepatice asociate consumului de alcool.

##### Enzimele hepatice

Se recomandă monitorizarea periodică a enzimelor hepatice în timpul tratamentului. Dacă se suspectează hepatotoxicitate, se întrerupe tratamentul cu resmetirom și se continuă monitorizarea prin teste biochimice ale funcției hepatice.

##### Conținut de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

#### **4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Resmetirom este metabolizat parțial prin intermediul CYP2C8.

##### Efecte altor medicamente asupra resmetirom

###### *Inhibitori ai CYP2C8*

Clopidogrelul, un inhibitor moderat al CYP2C8, a mărit expunerea la resmetirom (de 1,3 ori în  $C_{max}$  și de 1,7 ori în ASC) la subiecți adulți sănătoși. Se recomandă ajustarea dozei de resmetirom atunci când se utilizează concomitent cu inhibitori moderați ai CYP2C8. Deoarece sunt de așteptat creșteri mai mari în cazul inhibitorilor puternici (de exemplu, gemfibrozil), nu se recomandă utilizarea concomitentă a acestora (vezi pct. 4.2).

###### *Inhibitori ai OATP1B1, OATP1B3 și BCRP*

Nu s-au observat diferențe semnificative din punct de vedere clinic în farmacocinetica resmetirom atunci când acesta a fost administrat concomitent cu ciclosporină (un inhibitor al OATP1B1/1B3 și BCRP).

#### Efectele resmetirom asupra altor medicamente

##### *Inhibitori de HMG-CoA reductază (statine)*

Efectul resmetirom asupra farmacocineticii statinelor (adică simvastatină, rosuvastatină, pravastatină și atorvastatină) a fost evaluat în studii la subiecți sănătoși:

- Simvastatină: ASC a crescut de 1,7 ori, iar  $C_{max}$  de 1,4 ori după o doză unică de simvastatină de 20 mg utilizată concomitent cu resmetirom (100 mg/zi).
- Rosuvastatină: ASC a crescut de 1,4 ori, iar  $C_{max}$  de 1,8 ori după o doză unică de rosuvastatină de 20 mg utilizată concomitent cu resmetirom (100 mg/zi).
- Pravastatină: ASC a crescut de 1,4 ori, iar  $C_{max}$  de 1,3 ori după o doză unică de pravastatină 40 mg utilizată concomitent cu resmetirom (100 mg/zi).
- Atorvastatină: ASC a crescut de 1,4 ori, fără nicio modificare a  $C_{max}$  după o doză unică de atorvastatină 20 mg utilizată concomitent cu resmetirom (100 mg/zi).

Doza de rosuvastatină și simvastatină trebuie limitată la o doză de 20 mg pe zi, iar doza de pravastatină și atorvastatină trebuie limitată la o doză de 40 mg pe zi.

##### *Substraturi ale CYP2C8*

Resmetirom este un substrat și un inhibitor slab al CYP2C8. Într-un studiu clinic efectuat la subiecți sănătoși, administrarea orală concomitentă a unei doze unice de pioglitazonă (15 mg), un substrat moderat sensibil al CYP2C8, cu resmetirom (100 mg/zi) a dus la o creștere de 1,5 ori a ASC a pioglitazonei, fără modificări ale  $C_{max}$ .

Deși nu este necesară ajustarea dozei, se recomandă monitorizarea clinică atunci când se administrează resmetirom concomitent cu anumite substraturi ale CYP2C8, pentru care creșterile mici ale expunerii pot duce la reacții adverse grave sau legate de doză.

##### *Warfarină*

La subiecții sănătoși cu INR stabil, administrarea resmetirom (100 mg/zi) timp de mai multe zile a avut un efect minim asupra ASC și  $C_{max}$  ale R-warfarinei și S-warfarinei. Nu este necesară ajustarea dozei.

#### **4.6. Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Nu există date privind utilizarea de resmetirom la femei gravide. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea de resmetirom în timpul sarcinii.

##### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă resmetirom și/sau metaboliții săi se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari.

Trebuie luată decizia de a întrerupe alăptarea sau de a nu efectua tratamentul cu resmetirom, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

##### Fertilitatea

Nu există date privind fertilitatea la oameni. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice directe sau indirecte asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

#### 4.7. Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Resmetirom nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

#### 4.8. Reacții adverse

##### Sumarul profilului de siguranță

Cel mai frecvent raportate reacții adverse sunt diaree, greață și prurit.

Diareea a debutat de obicei la inițierea tratamentului, a fost ușoară până la moderată și autolimitată și s-a remis în medie în 2 până la 3 săptămâni. Timpul median până la remisiunea completă a diareei a fost de 3-4 săptămâni. Greața a debutat la inițierea tratamentului și a fost de intensitate ușoară până la moderată, afectând mai frecvent pacienții de sex feminin.

Alte evenimente rare au fost colecistită și urticarie.

Cea mai frecventă cauză de întrerupere a tratamentului la toate grupele de vârstă a fost întreruperea la cererea subiectului.

##### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Dacă nu se specifică altfel, frecvențele reacțiilor adverse din tabelul 1 se bazează pe frecvențele evenimentelor adverse de orice cauză identificate la pacienții randomizați în brațele de tratament dublu-orb din studiile clinice de fază 3 (MAESTRO-NASH și MAESTRO-NAFLD-1).

Reacțiile adverse sunt enumerate în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1\ 000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  și  $< 1/1\ 000$ ), foarte rare ( $< 1/10\ 000$ ) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

**Tabelul 1: Lista reacțiilor adverse raportate în studiile MAESTRO-NASH și MAESTRO-NAFLD-1**

| Clasificare pe aparate, sisteme și organe      | Frecvență: Reacții adverse                                                                                                                       |
|------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tulburări ale sistemului nervos                | Mai puțin frecvente: Amețeli                                                                                                                     |
| Tulburări gastrointestinale                    | Foarte frecvente: Diaree, greață<br>Mai puțin frecvente: Durere abdominală, constipație, vărsături<br>Rare: Pancreatită obstructivă <sup>2</sup> |
| Tulburări hepatobiliare                        | Rare: Colecistită <sup>1,2</sup> , litiază biliară<br>Cu frecvență necunoscută: Hepatotoxicitate                                                 |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat | Frecvente: Prurit<br>Mai puțin frecvente: Erupție cutanată tranzitorie<br>Rare: Urticarie                                                        |

<sup>1</sup> Termenul „colecistită” include termenii preferați: calculi biliari, colică biliară, dilatare a căilor biliare, colecistită, colecistită acută, colecistită cronică și colangită.

<sup>2</sup> În brațele de tratament a fost observată o incidență mai mare a colecistitei și a pancreatitei obstructive (calculi biliari), în comparație cu placebo. Cu toate acestea, ratele de incidență ajustate în funcție de expunere (RIA) pentru aceste evenimente au fost mai mici de 1 la 100 de pacienți-ani (PA) pentru toate brațele de tratament.

## Descrierea reacțiilor adverse selectate

### *Creșteri ale valorilor enzimelor hepatice*

În primele 4 săptămâni după inițierea tratamentului cu resmetirom s-au observat creșteri ușoare ale valorilor medii ale alanin-aminotransferazei (ALT) și ale aspartat-aminotransferazei (AST). Aceste creșteri au fost mai frecvente la pacienții aflați în tratament concomitent cu statine. În ambele brațe de tratament cu doză de resmetirom, creșterea medie a valorilor ALT și AST a fost de 1,5 ori mai mică decât valoarea inițială la 4 săptămâni după inițierea tratamentului. Aceste valori au revenit la valorile inițiale după aproximativ 8 săptămâni de la începerea tratamentului.

### *Teste ale funcției tiroidiene*

La pacienții la care s-a administrat placebo, doza de resmetirom de 80 mg o dată pe zi și doza de resmetirom de 100 mg o dată pe zi s-a observat o scădere a nivelurilor medii de prohormon FT4 (tiroxină liberă) de 2 %, 13 % și, respectiv, 17 % la 12 luni, cu modificări minime ale valorilor hormonului activ T3 sau ale TSH. Nu au existat constatări clinice asociate cu scăderea valorii FT4.

## Alte grupe speciale de pacienți

### *Vârstnici*

Dintre cei 1 794 de pacienți cu MASH incluși în studiile clinice cu resmetirom cărora li s-a administrat doza recomandată (80 mg sau 100 mg), 440 (25 %) aveau vârsta de 65 de ani sau peste și 54 (3 %) aveau vârsta de 75 de ani sau peste. Frecvența întreruperii tratamentului la pacienții vârstnici cu vârsta  $\geq 65$  de ani în cadrul tratamentului MAESTRO-NASH a fost mai mare la doza de 100 mg, comparativ cu doza de 80 mg.

## Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V

## **4.9. Supradozaj**

În studiile clinice efectuate la subiecți sănătoși, cea mai mare doză de resmetirom testată a fost de 200 mg o dată pe zi timp de până la 14 zile, fără raportări de reacții adverse suplimentare.

În caz de supradozaj, pacientul trebuie monitorizat pentru depistarea semnelor sau simptomelor de reacții adverse (vezi pct. 4.8) și, dacă este necesar, trebuie instituit tratament de susținere.

Este puțin probabil ca medicamentul să fie eliminat prin hemodializă, din cauza legării în proporție mare de proteine (vezi pct. 5.2).

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1. Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: terapie biliară și hepatică, hepatoprotectoare, cod ATC: A05BA11.

### Mecanism de acțiune

Resmetirom este un agonist parțial direct al receptorului hormonului beta tiroidian (THR- $\beta$ ) de la nivelul ficatului. Resmetirom a produs 83,8 % din răspunsul maxim, comparativ cu triiodotironina

(T3), cu o  $EC_{50}$  de 0,21  $\mu M$  într-un test funcțional *in vitro* pentru activarea THR- $\beta$ . Același test funcțional pentru agonismul receptorului hormonului tiroidian alfa (THR- $\alpha$ ) a demonstrat o eficacitate de 48,6 % pentru resmetirom, în raport cu T3, cu o  $EC_{50}$  de 3,74  $\mu M$ . THR- $\beta$  este forma predominantă a THR-ului în ficat. Stimularea THR- $\beta$  în ficat îmbunătățește funcția mitocondrială și metabolismul lipidic și mărește  $\beta$ -oxidarea acizilor grași, reducând astfel grăsimea hepatică lipotoxică, inflamația și fibroza hepatică. Efectul agonist THR- $\beta$  direcționat către ficat al resmetirom este deosebit de relevant în tratamentul MASH și conduce la o activitate minimă în afara țintei asupra THR- $\alpha$  în țesuturi precum inima și osul.

### Efecte farmacodinamice

#### *Conținut de grăsime hepatică*

Resmetirom scade conținutul de grăsime hepatică, măsurat prin densitatea protonică a fracției de grăsime prin rezonanță magnetică (MRI-PDFF) sau prin parametrul de atenuare controlată (CAP) în FibroScan. S-au observat reduceri ale conținutului de grăsime hepatică prin MRI-PDFF la 16 (prima evaluare) și la 52 de săptămâni de tratament. La 52 de săptămâni de tratament s-au observat reduceri ale conținutului de grăsime hepatică prin CAP.

#### *Scăderea valorilor lipidelor*

Resmetirom reduce valorile colesterolului lipoproteic cu densitate scăzută (LDL) din sânge, apolipoproteinei B, lipoproteinei (a) și trigliceridelor. Scăderi ale valorilor tuturor parametrilor de evaluare lipidici au fost observate inițial după 4 săptămâni (prima evaluare) și au fost menținute la 24 și la 52 de săptămâni de tratament.

#### *Prohormonul FT4*

La prima evaluare, după 4 săptămâni de tratament, s-a observat scăderea concentrațiilor de prohormon FT4. Scăderi similare ale FT4 au fost observate în timpul tratamentului.

#### *Globulină de legare a hormonilor sexuali (SHBG)*

Resmetirom a crescut concentrațiile globulinei de legare a hormonilor sexuali (SHBG) la prima evaluare, la 4 săptămâni de tratament și în tratament de lungă durată; până în săptămâna 52, SHBG a crescut cu 145 % față de valoarea de referință (Î 95 %: 128, 160 %) pentru 80 mg, 205 % (Î 95 %: 182, 229 %) pentru 100 mg și -0,4 % (Î 95 %: -4,2 %) pentru placebo. Nu s-au asociat reacții adverse cunoscute cu creșteri ale valorilor SHBG.

#### *Electrofiziologie cardiacă*

La o doză de 200 mg administrată timp de 7 zile, resmetirom nu a prelungit intervalul QT, intervalul PR, intervalul QRS și nu a modificat frecvența cardiacă într-un studiu efectuat la subiecți sănătoși.

### Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea resmetirom a fost studiată într-un studiu clinic multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, la pacienți cu MASH cu fibroză hepatică (MAESTRO-NASH). Partea cu rezultate la 54 de luni din studiul MAESTRO-NASH rămâne în desfășurare. Cele două criterii principale de evaluare ale analizei efectuate pe o durată de 52 de săptămâni au fost efectele resmetirom, comparativ cu placebo privind: 1) procentul de pacienți cu remisiunea NASH (balonare 0, inflamație 0,1) asociată cu o reducere cu cel puțin 2 puncte a scorului de activitate NAFLD (NAS) și fără agravarea fibrozei indicată de biopsia hepatică și 2) îmbunătățirea histologică față de momentul inițial demonstrată prin cel puțin o îmbunătățire cu 1 punct a fibrozei [sistemul NASH Clinical Research Network (CRN)] indicată de biopsia hepatică fără agravarea NAS (totalul a trei componente ale NAS: balonare, inflamație și steatoză).

Pacienții cu factori de risc metabolic au fost incluși în MAESTRO-NASH dacă au avut o biopsie hepatică anterioară inițială sau recentă care a indicat NASH cu un NAS de cel puțin 4 și stadiul de fibroză 2 sau 3.

Evaluarea la 52 de săptămâni a inclus 917 pacienți cu fibroză F2 sau F3 cărora li s-a administrat resmetirom 80 mg (n=306), resmetirom 100 mg (n=308) sau placebo (n=303) o dată pe zi, pe lângă consiliere în privința stilului de viață referitor la dietă și exercițiile fizice. Pacienții au fost tratați cu doze stabile de medicamente pentru diabet zaharat, dislipidemie și hipertensiune arterială. Pacienții au fost stratificați în funcție de statusul inițial al diabetului zaharat de tip 2 (prezent/absent) și de stadiul fibrozei.

Caracteristicile demografice și caracteristicile inițiale ale bolii au fost echilibrate între brațele de tratament. Vârsta medie (SD) la momentul inițial a fost de 57 (11) de ani. 25 % din pacienți aveau vârsta mai mare de 65 de ani, iar 2 % dintre pacienți aveau vârsta de 75 de ani sau mai mult. În total, 56 % au fost femei, originea etnică a fost de 21 % hispanică, iar rasele au inclus 89 % caucaziană, 3 % alte rase, 3 % asiatică și 2 % afro-americană. IMC mediu a fost 36 (7), iar greutatea medie a fost de 101 (23) kg. Caracteristicile inițiale ale bolii și ale comorbidității sunt prezentate în tabelul 2.

**Tabelul 2: Caracteristicile inițiale ale bolii și comorbidității la pacienții F2 și F3 înscrși în studiul MAESTRO-NASH**

|                                         | <b>Total (N=917)</b> |
|-----------------------------------------|----------------------|
| Diabet zaharat de tip 2, n (%)          | 614 (67)             |
| Hipertensiune arterială, n (%)          | 715 (78)             |
| Dislipidemie, n (%)                     | 652 (71)             |
| Utilizare de statine, n (%)             | 441 (48)             |
| Utilizare a tiroxinei, n (%)            | 124 (14)             |
| Fibroscan VCTE (kPa), mediană (Q1, Q3)  | 12 (10, 15)          |
| Fibroscan CAP (dB/m), mediană (Q1, Q3)  | 350 (321, 378)       |
| MRI-PDFF (%), mediană (Q1, Q3)          | 17 (13, 22)          |
| Stadiul fibrozei                        |                      |
| F2, n (%)                               | 319 (35)             |
| F3, n (%)                               | 583 (64)             |
| NAS la screening $\geq 5$ , n (%)       | 770 (84)             |
| Scorul ELF (n=905), mediană (Q1, Q3)    | 9,7 (9,2, 10,4)      |
| Indexul Fib-4 (n=915), mediană (Q1, Q3) | 1,3 (1,0, 1,8)       |

Notă: Pacienții reclasificați ca F4 la momentul inițial au fost considerați F3 în scopul stratificării și analizei și sunt incluși în valorile F3.

Dozele de resmetirom de 80 și 100 mg au atins ambele criterii primare de evaluare, cu o îmbunătățire semnificativă statistic comparativ cu placebo în ceea ce privește remisiunea NASH și ameliorarea fibrozei (cu un stadiu) (tabelul 3). Intervalele de încredere pentru alți parametri ai studiului nu au fost controlate pentru determinări multiple. Remisiunea NASH și ameliorarea fibrozei au fost constante indiferent de vârstă, sex, statusul diabetului zaharat și stadiul inițial al fibrozei. Remisiunea NASH și ameliorarea fibrozei (combinate), precum și reducerea fibrozei cu 2 stadii s-au ameliorat, de asemenea, prin utilizarea ambelor doze de resmetirom în raport cu placebo.

**Tabelul 3: Efectul resmetirom la pacienții F2/F3 în săptămâna 52 asupra criteriilor primare de evaluare de biopsie hepatică în studiul MAESTRO-NASH**

| <b>Criteriu de evaluare în Săptămâna 52</b> | <b>Resmetirom<br/>80 mg<br/>(N=300)</b> | <b>Resmetirom<br/>100 mg<br/>(N=306)</b> | <b>Placebo<br/>(N=300)</b> |
|---------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------|
| <b>Remisiunea NASH (%)</b>                  | 26                                      | 30                                       | 10                         |
| % diferență față de placebo (Î 95 %)        | 16 (11, 22)                             | 21 (15, 26)                              |                            |
| Valoarea p                                  | < 0,0001                                | < 0,0001                                 |                            |
| <b>Ameliorarea fibrozei (%)</b>             | 27                                      | 29                                       | 17                         |

|                                       |           |            |  |
|---------------------------------------|-----------|------------|--|
| % diferență față de placebo (ÎI 95 %) | 9 (4, 15) | 12 (6, 18) |  |
| Valoarea p                            | 0,0017    | < 0,0001   |  |

Notă: Datele lipsă au fost considerate pacienți care nu au răspuns la tratament. În plus, au fost excluși 11 pacienți ale căror biopsii au fost amânate în afara ferestrei de analiză din cauza problemelor legate de pandemia de COVID-19.

La 12 săptămâni s-au observat scăderi față de valoarea inițială a enzimelor hepatice la pacienții tratați cu resmetirom, față de cei la care s-a administrat placebo și scăderea s-a menținut pe parcursul unui an (tabelul 4).

**Tabelul 4: Modificarea procentuală medie față de valoarea inițială în săptămâna 48 a enzimelor hepatice la pacienții F2-F3 – ANCOVA cu imputare multiplă pe baza placebo (-CR) (Săptămâna 52 Populație în intenție de tratament modificată – F2/F3)**

| Parametru                                         | Resmetirom<br>80 mg<br>N=305  | Resmetirom<br>100 mg<br>N=308 | Placebo<br>(%) N = 303 |
|---------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------|
| ALT (% CFB)<br>Comparativ cu placebo<br>(ÎI 95 %) | -17,2<br>-18,2 (-27,0, -9,5)  | -22,5<br>-23,6 (-32,5, -14,7) | 1,0                    |
| AST (% CFB)<br>Comparativ cu placebo<br>(ÎI 95 %) | -13,8<br>-17,4 (-25,7, -9,1)  | -18,7<br>-22,2 (-30,7, -13,8) | 3,6                    |
| GGT (% CFB)<br>Comparativ cu placebo<br>(ÎI 95 %) | -21,8<br>-27,5 (-36,8, -18,1) | -27,4<br>-32,0 (-42,7, -23,4) | 5,7                    |

ANCOVA = analiza covarianței; % CFB = modificare față de valoarea inițială; ÎI = interval de încredere; CR = referință copie

Notă: n = numărul de pacienți utilizați pentru calcularea LSM după imputare (imputarea nu a fost efectuată pentru pacienții fără date la momentul inițial).

Notă: Pacienții care erau F3 la eligibilitate și care au fost reevaluați ca F4 la momentul inițial de către oricare dintre anatomo-patologi sunt incluși în această analiză.

% CFB = modificare procentuală față de valoarea inițială

Pentru o serie de biomarkeri NASH, la pacienții cu o valoare inițială crescută, s-au observat ameliorări mai mari între nivelul inițial și săptămâna 52 la pacienții tratați cu resmetirom, față de pacienții la care s-a administrat placebo, inclusiv CK-18, scorul ELF, PIIINP, TIMP-1 și Acid hialuronic (HA).

Rezultatele criteriilor de evaluare imagistică au fost, în general, în sprijinul evaluării primare, astfel cum se arată în tabelul următor (tabelul 5).

**Tabelul 5: Modificarea medie față de valoarea inițială pentru criteriile de evaluare imagistică în săptămâna 52 la pacienții F2/F3 – ANCOVA cu imputare multiplă pe baza placebo (-CR) (Săptămâna 52 Populație în intenție de tratament modificată – F2/F3)**

| Parametru                                                     | Resmetirom<br>80 mg           | Resmetirom<br>100 mg          | Placebo |
|---------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------|
| N                                                             | 294                           | 299                           | 290     |
| Fibroscan VCTE (kPa) (CFB)<br>Comparativ cu placebo (ÎI 95 %) | -2,3<br>-0,82 (-1,7, 0,01)    | -3,0<br>-1,5 (-2,4, -0,7)     | -1,5    |
| N                                                             | 291                           | 298                           | 289     |
| Fibroscan CAP (dB/m) (CFB)<br>Comparativ cu placebo (ÎI 95 %) | -36,0<br>-21,0 (-30,5, -11,6) | -37,1<br>-22,2 (-31,4, -12,9) | -15,0   |

ANCOVA = analiza covarianței; CFB = modificare față de valoarea inițială; ÎI = interval de încredere; CR = referință copie

Notă: n = numărul de pacienți utilizați pentru calcularea LSM după imputare (imputarea nu a fost efectuată pentru pacienții fără date la momentul inițial).

Notă: Pacienții care erau F3 la eligibilitate și care au fost reevaluați ca F4 la momentul inițial de către oricare dintre anatomo-patologi sunt incluși în această analiză.

Resmetirom a redus particulele de lipide și lipoproteine într-o măsură mai mare decât placebo (tabelul 6). În săptămâna 24, resmetirom a redus în mod semnificativ LDL-C, principalul criteriu secundar de evaluare al studiului MAESTRO-NASH, pentru ambele doze studiate.

**Tabelul 6: Modificarea procentuală medie a nivelurilor LDL-C la pacienții F2/F3 între momentul inițial și săptămâna 52**

| Parametru             | Resmetirom<br>80 mg | Resmetirom<br>100 mg | Placebo |
|-----------------------|---------------------|----------------------|---------|
| N                     | 305                 | 308                  | 303     |
| LDL-C (% CFB)         | -13,3               | -17,6                | 0       |
| Comparativ cu placebo | -13,5 (-17,9, -9,5) | -17,9 (-22,0, -13,8) |         |

Notă: N se bazează pe un total de 917 pacienți minus un pacient din grupul de tratament cu resmetirom 80 mg care nu a prezentat o valoare inițială a LDL-C.

Notă: Date lipsă imputate prin imputarea multiplă pe bază de placebo (CR)

### Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu resmetirom la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul steatohepatitei asociate disfuncțiilor metabolice (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

### Autorizare condiționată

Acest medicament a fost autorizat conform unei proceduri numite „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui informațiile noi privind acest medicament cel puțin o dată pe an și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

## **5.2. Proprietăți farmacocinetice**

După administrarea unei doze o dată pe zi, starea de echilibru se atinge de obicei în decurs de 3-6 zile de la administrare. Expunerea la resmetirom la starea de echilibru crește proporțional cu doza, la valori ale dozelor cuprinse între 40 mg (de 0,5 ori cea mai mică doză recomandată aprobată) și 100 mg. Expunerea la resmetirom crește mai mult decât proporțional cu doza, de aproximativ 5,6 ori, la valori ale dozelor cuprinse între 100 mg și 200 mg (de 2 ori cea mai mare doză recomandată aprobată). Expunerea la resmetirom a crescut de 1,5-3 ori după administrarea o dată pe zi; totuși, metabolitul MGL-3623 nu se acumulează. La pacienții cu MASH, expunerea sistemică la resmetirom estimată la starea de echilibru, rezultată din modelarea farmacocinetică bazată pe populație (FC), este rezumată în tabelul 7 de mai jos. Expunerea la resmetirom este similară între pacienții cu MASH cu fibroză în stadiu F2 și fibroză în stadiu F3.

**Tabelul 7: Expunerea sistemică estimată la resmetirom la starea de echilibru la pacienții cu MASH cu fibroză (F2 și F3)**

|                                      | Resmetirom<br>80 mg<br>Medie (CV%) | Resmetirom<br>100 mg<br>Medie (CV%) |
|--------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|
| C <sub>max, se</sub> (ng/ml)         | 773 (45,4)                         | 953 (46,1)                          |
| ASC <sub>tau, se</sub> (ng x oră/ml) | 5 780 (66,1)                       | 7 740 (71,8)                        |

### Absorbție

Timul median până la concentrația plasmatică maximă (T<sub>max</sub>) al resmetirom este de aproximativ 4 ore după administrarea de doze zilnice repetate de resmetirom de 80 mg sau de 100 mg.

### Efectul alimentelor

Administrarea concomitentă cu o masă bogată în grăsimi (aproximativ 150, 250 și 500-600 de calorii din proteine, carbohidrați și, respectiv, grăsimi) nu a avut niciun efect relevant din punct de vedere clinic asupra biodisponibilității orale a resmetirom. Administrarea concomitentă de alimente a determinat o scădere cu 33 % a  $C_{\max}$ , o scădere cu 11 % a ASC și o întârziere a  $T_{\max}$  median cu aproximativ 2 ore, comparativ cu administrarea în condiții de repaus alimentar.

### Distribuție

Volumul aparent de distribuție la starea de echilibru ( $V_d/F$ ) al resmetirom este strâns corelat cu greutatea. Pe baza analizei farmacocinetice efectuate în populație, la pacienții cu MASH în stadiul de fibroză F2/F3 și cu o greutate mediană de 99 kg,  $V_d/F$  median la starea de echilibru a fost de 62,8 l. Resmetirom se leagă de proteinele plasmatică în proporție de peste 99 %.

### Metabolizare

Studiile *in vitro* au demonstrat că resmetirom este metabolizat parțial de CYP2C8 și este un substrat al transportorilor care includ OATP1B1, OATP1B3 și BCRP.

Resmetirom are doi metaboliți principali: acid oxalic și MGL-3623. MGL-3623 are un efect asupra  $THR-\beta$  de aproximativ 30 de ori mai redus decât resmetirom. MGL-3623 a reprezentat aproximativ 16 %, iar acidul oxalic a reprezentat aproximativ 15 % din totalul ASC plasmatică într-un studiu de bilanț de masă, după administrarea orală de doze repetate, utilizând o doză de soluție de resmetirom de 100 mg. MGL-3623 nu se acumulează la administrarea repetată a resmetirom.

### Eliminare

Pe baza unei analize farmacocinetice efectuate la populație, la pacienții cu MASH în stadiul de fibroză F2/F3, timpul median terminal de înjumătățire plasmatică ( $t_{1/2}$ ) al resmetirom este de 4,5 ore. Clearance-ul aparent mediu ( $CL/F$ ) la starea de echilibru este 18,6 l/oră (CV%: 64,4).

### Grupe speciale de pacienți

#### *Insuficiență hepatică*

Utilizarea de resmetirom trebuie evitată la pacienții cu ciroză decompensată. Insuficiența hepatică moderată sau severă (clasa B sau C conform clasificării Child-Pugh) crește  $C_{\max}$  și ASC pentru resmetirom, ceea ce poate crește riscul de reacții adverse.

Eliminarea resmetirom și a metabolitului său a fost comparată la pacienții fără MASH, cu insuficiență hepatică (ușoară [N=10], moderată [N=10] și severă [N=3], conform clasificării Child-Pugh) și la subiecții cu funcție hepatică normală (n=8), în urma unei administrări repetate a dozei de 80 mg resmetirom, timp de 6 zile.

În comparație cu subiecții cu funcție hepatică normală, după administrarea repetată a unei doze de 80 mg timp de 6 zile, raportul procentual dintre media geometrică a ASC pentru resmetirom, a fost de 115 %, 303 % și, respectiv, 2 350 % la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată și severă. Raportul procentual dintre mediile geometrice pentru  $C_{\max}$  a fost de 133 %, 196 % și, respectiv, 919 % (vezi pct. 4.2).

Eliminarea resmetirom și a metabolitului său a fost comparată la pacienții MASH, cu ciroză MASH clasificată cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A conform clasificării Child-Pugh) și MASH non-cirotică după administrarea repetată a 100 mg de resmetirom timp de 6 zile. Distribuția farmacocinetică a resmetirom nu a fost modificată la pacienții cu ciroză MASH cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A conform clasificării Child-Pugh) în comparație cu pacienții cu MASH non-

cirofici. Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A conform clasificării Child-Pugh).

Siguranța și eficacitatea resmetirom nu au fost stabilite la pacienții cu ciroză MASH.

#### *Insuficiență renală*

Farmacocinetica resmetirom și a metabolitului său MGL-3623 a fost evaluată la subiecți cu insuficiență renală ușoară, moderată și severă. Excreția renală este o cale de eliminare minoră. La subiecții cu insuficiență renală ușoară până la moderată, expunerea la resmetirom a fost comparabilă cu cea înregistrată la subiecții cu funcție renală normală și nu a fost relevantă clinic. La subiecții cu insuficiență renală severă ( $\text{RFGe} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), administrarea repetată a dus la o creștere de aproximativ 1,5 ori a ASC și la o creștere de 1,3 ori a  $C_{\text{max}}$  pentru resmetirom, în comparație cu subiecții din grupul de control, sănătoși, corelați. Expunerea la metabolitul MGL-3623 a crescut într-o măsură mai mică. Aceste creșteri s-au menținut în limitele variabilității observate la populația generală, la doza recomandată. Este important de remarcat faptul că modificările observate în ceea ce privește expunerea nu au fost asociate cu modificări semnificative din punct de vedere clinic ale parametrilor farmacodinamici (inclusiv hormoni tiroidieni, lipide și SHBG) sau cu semnale de siguranță. Prin urmare, nu se consideră necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 4.2).

#### *Alte grupe speciale de pacienți*

Profilul farmacocinetic al resmetirom nu a fost afectat de vârstă ( $< 65$  de ani și  $\geq 65$  de ani), sex sau rasă. Efectele etniei nu au fost evaluate.

Rezultatele modelului farmacocinetic bazat pe populație sugerează o eliminare mai rapidă a resmetirom la pacienții cu greutate mai mare (vezi pct. 4.2). În afară de greutate, în modelul expunere-răspuns pentru resmetirom, nu a fost identificat niciun alt parametru care să influențeze indicii de eficacitate.

### **5.3. Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice de siguranță, toxicitatea după doze repetate și genotoxicitate.

#### Carcinogeneza

Într-un studiu cu durata de 2 ani efectuat la șoareci CD-1, resmetirom a dus la apariția leiomiomului sau leiomiosarcomului uterin la o doză de 100 mg/kg/zi (de 51 de ori doza maximă recomandată, pe baza ASC). Nu s-au observat efecte tumorigene la șoareci femele la doze de până la 30 mg/kg/zi (de 14 ori doza maximă recomandată, pe baza ASC) sau la șoareci masculi la doze de până la 100 mg/kg/zi (de 35 de ori doza maximă recomandată, pe baza ASC).

Într-un studiu cu durata de 2 ani efectuat la șobolani Sprague-Dawley, resmetirom a dus la apariția fibroadenomului benign în glanda mamară a masculilor la o doză de 30 mg/kg/zi (de 6,5 ori doza maximă recomandată, pe baza ASC). Nu s-au observat efecte tumorigene la șobolanii masculi la doze de până la 6 mg/kg/zi (de 3,7 ori doza maximă recomandată, pe baza ASC) sau la femelele de șobolan la doze de până la 30 mg/kg/zi (de 3,4 ori doza maximă recomandată, pe baza ASC).

#### Toxicitatea asupra fertilității, funcției de reproducere și dezvoltării

Într-un studiu privind fertilitatea și dezvoltarea embrionară timpurie la șobolani masculi și femele, nu au existat efecte adverse ale resmetirom asupra fertilității la masculi sau femele, asupra organelor de reproducere, asupra funcției de reproducere sau asupra dezvoltării embrionare timpurii la doze

administrare oral de până la 30 mg/kg/zi (de 6,9 și, respectiv, de 2,6 ori mai mari decât doza maximă recomandată, pe baza ASC, pentru masculi și, respectiv, femele).

Nu au fost observate efecte asupra dezvoltării embriofetale la femelele de șobolan gestante cărora li s-au administrat oral doze de până la 100 mg/kg/zi (de 21 de ori doza maximă recomandată, pe baza ASC) sau la femelele de iepure gestante cărora li s-au administrat oral doze de până la 30 mg/kg/zi (de 2,8 ori doza maximă recomandată, pe baza ASC) în timpul perioadei de organogeneză.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1. Lista excipienților**

#### Nucleul comprimatului

Celuloză microcristalină  
Manitol  
Croscarmeloză sodică  
Siliciu coloidal anhidru  
Stearat de magneziu

#### Film

##### *Rezdiffra 60 mg comprimate filmate*

Alcool poli(vinilic)  
Dioxid de titan (E171)  
Macrogol  
Talc

##### *Rezdiffra 80 mg comprimate filmate*

Alcool poli(vinilic)  
Dioxid de titan (E171)  
Macrogol  
Talc  
Oxid galben de fer (E172)

##### *Rezdiffra 100 mg comprimate filmate*

Alcool poli(vinilic)  
Dioxid de titan (E171)  
Macrogol  
Talc  
Oxid galben de fer (E172)  
Oxid roșu de fer (E172)

### **6.2. Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3. Perioada de valabilitate**

3 ani.

### **6.4. Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 30 °C.

#### **6.5. Natura și conținutul ambalajului**

Comprimatele filmate de Rezdiffra sunt ambalate în blistere din PVC/PCTFE cu folie de aluminiu.

Mărime a ambalajului de 28 de comprimate filmate.

#### **6.6. Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited  
1 Castlewood Avenue  
Dublin  
D06 H685  
Irlanda

### **8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 18 august 2025

### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ**

## **A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

### Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt menționate în Articolul 9 al Regulamentului (CE) Nr. 507/2006 și, pentru conformitate, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună RPAS privind siguranța la interval de 6 luni.

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

**E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ**

Aceasta fiind o autorizare prin aprobare condiționată și în conformitate cu articolul 14-a din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

| Descrierea                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Data de finalizare |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Pentru a confirma eficacitatea și siguranța resmetirom la adulții cu steatohepatită (MASH) non-cirotică asociată disfuncției hepatice (MASH) cu fibroză hepatică moderată până la avansată (stadiile de fibroză F2 până la F3), deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să prezinte rezultatele finale ale studiului MGL-3196-11 (MAESTRO-NASH), un studiu de fază III, dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo.           | 31 martie 2029     |
| Pentru a confirma eficacitatea și siguranța resmetirom la adulții cu steatohepatită (MASH) non-cirotică asociată disfuncției hepatice (MASH) cu fibroză hepatică moderată până la avansată (stadiile de fibroză F2 până la F3), deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să prezinte rezultatele finale ale studiului MGL-3196-19* (MAESTRO-NASH OUTCOMES), un studiu de fază III, dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo. | 31 martie 2028     |

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE DE CARTON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Rezdiffra 60 mg comprimate filmate  
resmetirom

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține resmetirom 60 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR****4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat  
28 de comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la temperaturi sub 30 °C.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited  
1 Castlewood Avenue  
Dublin  
D06 H685  
Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/25/1962/001

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Rezdiffra 60 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTERE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Rezdiffra 60 mg comprimate filmate  
resmetirom

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE DE CARTON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Rezdiffra 80 mg comprimate filmate  
resmetirom

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține resmetirom 80 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR****4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat  
28 de comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la temperaturi sub 30 °C.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited  
1 Castlewood Avenue  
Dublin  
D06 H685  
Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/25/1962/002

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Rezdiffra 80 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTERE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Rezdiffra 80 mg comprimate filmate  
resmetirom

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE DE CARTON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Rezdiffra 100 mg comprimate filmate  
resmetirom

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține resmetirom 100 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR****4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat  
28 de comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la temperaturi sub 30 °C.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited  
1 Castlewood Avenue  
Dublin  
D06 H685  
Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/25/1962/003

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Rezdiffra 100 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTERE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Rezdiffra 100 mg comprimate filmate  
resmetirom

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**

### C. Prospect: Informații pentru pacient

**Rezdiffra 60 mg comprimate filmate**  
**Rezdiffra 80 mg comprimate filmate**  
**Rezdiffra 100 mg comprimate filmate**  
resmetirom

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Rezdiffra și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Rezdiffra
3. Cum să luați Rezdiffra
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Rezdiffra
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Rezdiffra și pentru ce se utilizează

Rezdiffra conține substanța activă resmetirom.

Rezdiffra este un medicament utilizat la adulți pentru tratarea steatohepatitei asociate disfuncției metabolice - SHDM (denumită în continuare MASH - metabolic dysfunction-associated steatohepatitis). MASH este o boală hepatică în care țesutul adipos se acumulează în ficat, ceea ce poate duce la inflamații și la afectarea celulelor hepatice. Rezdiffra se utilizează la adulții care au avut inflamație și leziuni celulare care au cauzat cicatrizare moderată (fibroză stadiul 2) sau cicatrizare semnificativă (fibroză stadiul 3).

Substanța activă din Rezdiffra, resmetirom, acționează prin legarea și activarea unei proteine numite receptor beta al hormonului tiroidian (THR-β) într-un tip de celule ale ficatului denumite hepatocite. La pacienții cu MASH, THR-β funcționează mai puțin. Prin activarea THR-β în ficat, resmetirom mărește descompunerea grăsimilor. Acest lucru reduce cantitatea de grăsime depozitată în ficat, ceea ce poate contribui la reducerea inflamației, a fibrozei și la îmbunătățirea funcției hepatice.

## **2. Ce trebuie să știți înainte să luați Rezdiffra**

### **Nu luați Rezdiffra**

- dacă sunteți alergic la resmetirom sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

### **Atenționări și precauții**

Înainte să luați Rezdiffra, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

În special, spuneți medicului dumneavoastră dacă:

- aveți alte boli la nivelul ficatului în afară de MASH, cum ar fi o infecție hepatică, inclusiv hepatită virală (inflamație a ficatului cauzată de o infecție virală) sau orice boală hepatică care afectează sistemul imunitar (mecanismul natural de apărare al organismului). Printre acestea se numără hepatita autoimună (inflamație a ficatului cauzată de sistemul imunitar, care atacă propriile celule ale organismului) și colangita biliară primară (boală a ficatului cauzată de sistemul imunitar care atacă canalele biliare, tuburile care transportă bila din ficat);
- consumați băuturi alcoolice sau aveți boli ale ficatului cauzate de consumul de alcool;
- aveți probleme ale vezicii biliare, inclusiv calculi biliari (pietre mici, de obicei formate din colesterol, care se formează în vezica biliară).

### **Copii și adolescenți**

Nu administrați acest medicament copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani. Nu se cunoaște dacă Rezdiffra este sigur și eficient la acest grup de vârstă.

### **Rezdiffra împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați oricare dintre următoarele medicamente, deoarece acestea pot crește concentrația de Rezdiffra din organism, ceea ce poate crește riscul de reacții adverse asociate cu Rezdiffra:

- *clopidogrel* (pentru a reduce coagularea sângelui);
- *deferasirox* (pentru eliminarea excesului de fier din organism);
- *gemfibrozil* (pentru reducerea cantității de grăsimi din sânge);
- *teriflunomidă* (pentru tratamentul sclerozei multiple).

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați oricare dintre următoarele medicamente, deoarece Rezdiffra poate crește concentrația celorlalte medicamente din organism, ceea ce poate crește riscul de reacții adverse asociate cu respectivele medicamente:

- *atorvastatină, pravastatină, rosuvastatină, simvastatină* (o clasă de medicamente numite statine, pentru reducerea colesterolului);
- *pioglitazonă* (sau alte așa-numite substraturi ale CYP2C8, o anumită clasă de medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat).

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Rezdiffra nu a fost studiat la femeile gravide. Rezdiffra nu este recomandat pentru utilizare în timpul sarcinii.

Nu se cunoaște dacă Rezdiffra poate să treacă în laptele matern și să afecteze sugarul. Medicul dumneavoastră vă va ajuta să decideți să opriți alăptarea sau să evitați tratamentul cu Rezdiffra, luând în considerare beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului cu Rezdiffra pentru mamă.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Acest medicament nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

### **Rezdiffra conține sodiu**

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

## **3. Cum să luați Rezdiffra**

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

### **Cât de mult trebuie să luați**

Rezdiffra este disponibil sub formă de comprimat cu administrare orală, care poate fi luat cu sau fără alimente. Doza de Rezdiffra se stabilește în funcție de greutatea dumneavoastră. Pentru pacienții cu greutatea:

- sub 100 kg, doza recomandată este de 80 mg o dată pe zi.
- 100 kg sau peste, doza recomandată este de 100 mg o dată pe zi.

Medicul dumneavoastră vă poate ajusta doza pe baza funcției ficatului dumneavoastră și dacă luați anumite medicamente (vezi pct. „Rezdiffra împreună cu alte medicamente”).

### **Dacă luați mai mult Rezdiffra decât trebuie**

Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați luat sau credeți că ați luat prea mult Rezdiffra.

### **Dacă uitați să luați Rezdiffra**

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Luați doza următoare la ora obișnuită.

### **Dacă încetați să luați Rezdiffra**

Nu încetați să luați Rezdiffra fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Este posibil să aveți senzație de greață și diaree atunci când începeți să luați Rezdiffra. În general, aceste reacții adverse sunt ușoare și adesea dispar de la sine în mai puțin de 3 săptămâni. Dacă aceste probleme nu se rezolvă în decurs de 3 săptămâni sau dacă se agravează, adresați-vă medicului dumneavoastră.

**Foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- diaree
- greață

**Frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- mâncărime (prurit)

**Mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 persoană din 100):

- vărsături
- dureri abdominale (de burtă)
- constipație
- erupție trecătoare pe piele
- ameteeli

**Rare** (pot afecta până la 1 persoană din 1 000):

- inflamație a pancreasului cauzată de un blocaj (pancreatită obstructivă)
- calculi biliari (colelitiază)
- inflamație a vezicii biliare (colecistită) sau probleme cu pancreasul sau canalul biliar
- erupție trecătoare pe piele însoțită de mâncărime (urticarie)

**Cu frecvență necunoscută** (care nu poate fi estimată din datele disponibile):

- valori anormale ale testelor funcției hepatice (hepatotoxicitate)

## **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Rezdiffra**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la temperaturi sub 30 °C.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Rezdiffra

- Substanța activă este resmetirom.  
Fiecare comprimat filmat conține:
  - Rezdiffra 60 mg: 60 mg de resmetirom.
  - Rezdiffra 80 mg: 80 mg de resmetirom.
  - Rezdiffra 100 mg: 100 mg de resmetirom.
- Celelalte componente sunt:
  - *Nucleul comprimatului*: celuloză microcristalină, manitol, croscarmeloză sodică (vezi pct. 2 „Rezdiffra conține sodiu”), siliciu coloidal anhidru, stearat de magneziu.
  - *Stratul filmat al comprimatului*: alcool poli (vinilic), dioxid de titan (E171), macrogol, talc.
    - Rezdiffra 80 mg comprimate filmate conțin, de asemenea, oxid galben de fer (E172).
    - Rezdiffra 100 mg comprimate filmate conțin, de asemenea, oxid galben de fer (E172) și oxid roșu de fer (E172).

### Cum arată Rezdiffra și conținutul ambalajului

Rezdiffra 60 mg comprimate filmate sunt comprimate filmate ovale albe, cu dimensiuni de 6,4 mm x 12,2 mm, marcate cu „P60” pe o față și netede pe cealaltă față.

Rezdiffra 80 mg comprimate filmate sunt comprimate filmate ovale galbene, cu dimensiuni de 7,1 mm x 13,5 mm, marcate cu „P80” pe o față și netede pe cealaltă față.

Rezdiffra 100 mg comprimate filmate sunt comprimate filmate ovale de culoare bej până la rozaliu, cu dimensiuni de 7,6 mm x 14,6 mm, marcate cu „P100” pe o față și netede pe cealaltă față.

Comprimatele filmate de Rezdiffra sunt ambalate în blistere din PVC/PCTFE cu folie de aluminiu.

### Mărimea ambalajului

28 de comprimate filmate.

### Deținătorul autorizației de punere pe piață

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited  
1 Castlewood Avenue  
Dublin  
D06 H685  
Irlanda

### Fabricantul

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

### **Acest prospect a fost revizuit în**

Acest medicament a primit „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui cel puțin o dată pe an informațiile noi privind acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

### **Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.