

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Rezdiffra 60 mg filmom obalené tablety
Rezdiffra 80 mg filmom obalené tablety
Rezdiffra 100 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Rezdiffra 60 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 60 mg resmetiromu.

Rezdiffra 80 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 80 mg resmetiromu.

Rezdiffra 100 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg resmetiromu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Rezdiffra 60 mg filmom obalené tablety

Biele, oválne filmom obalené tablety, na jednej strane s vyrytým označením „P60“ a hladké na druhej strane. Približné rozmery tablety 6,4 mm x 12,2 mm.

Rezdiffra 80 mg filmom obalené tablety

Žlté oválne filmom obalené tablety, na jednej strane s vyrytým označením „P80“ a hladké na druhej strane. Približné rozmery tablety 7,1 mm x 13,5 mm.

Rezdiffra 100 mg filmom obalené tablety

Béžové až ružové, oválne filmom obalené tablety, na jednej strane s vyrytým označením „P100“ a hladké na druhej strane. Približné rozmery tablety 7,6 mm x 14,6 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikácie

Liek Rezdiffra je indikovaný v kombinácii s diétou a cvičením na liečbu dospelých s necirhotickou steatohepatitídou spojenou s metabolickou dysfunkciou (*metabolic dysfunction-associated steatohepatitis*, MASH) so stredne závažnou až pokročilou fibrózou pečene (stupne fibrózy F2 až F3).

4.2. Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávkovanie je založené na telesnej hmotnosti pacienta (pozri časť 5.2):

- Pre pacientov s hmotnosťou < 100 kg je odporúčaná dávka 80 mg užívaná perorálne raz denne.
- Pre pacientov s hmotnosťou $\geq$ 100 kg je odporúčaná dávka 100 mg užívaná perorálne raz denne.

Vynechané alebo oneskorené dávky

Ak sa vynechá dávka resmetiromu, pacient má užiť ďalšiu dávku v plánovanom čase. Nemá sa užiť dvojnásobná dávka, aby sa nahradila vynechaná dávka.

Inhibitory CYP2C8

Súbežné použitie resmetiromu so silnými inhibítormi CYP2C8 (napr. gemfibrozilom) sa neodporúča. Ak sa resmetirom používa súbežne so stredne silným inhibítorom CYP2C8 (napr. klopido-grel, deferasirox, teriflunomid), jeho dávka sa má znížiť zo 100 mg na 80 mg u pacientov s hmotnosťou $\geq$ 100 kg a z 80 mg na 60 mg u pacientov s hmotnosťou < 100 kg (pozri časť 4.5).

Osobitné populácie

Porucha funkcie pečene

- *Mierna porucha funkcie pečene*

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (trieda A podľa Childa-Pugha) nie je potrebná úprava dávky. Bezpečnosť a účinnosť nebola preukázaná pri cirhóze triedy A podľa Childa-Pugha (pozri časť 5. 2).

- *Stredne závažná alebo závažná porucha funkcie pečene*

U pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene sa pozorovala zvýšená expozícia ($C_{\max}$ a AUC) resmetiromu. Resmetirom sa nemá používať u pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene (trieda B alebo C podľa Childa-Pugha) (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

- *Mierna porucha funkcie obličiek (eGFR 60 až 89 ml/min), stredne závažná porucha funkcie obličiek (eGFR 30 až 59 ml/min) a závažná porucha funkcie obličiek (eGFR 15 až 29 ml/min)*

U pacientov s miernou, strednou závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek sa neodporúča úprava dávky resmetiromu. U pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie obličiek je zvýšenie expozície v rámci očakávanej variability expozície (pozri časť 5. 2).

Starší pacienti

U pacientov vo veku $\geq$ 65 rokov nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť resmetiromu u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Resmetirom sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5. 2).

4.3. Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4. Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Žlčníkové udalosti

V klinických štúdiách sa cholecystitída pozorovala častejšie u pacientov liečených resmetirom ako u pacientov liečených placebom. Ak existuje podozrenie na cholelitiázu, indikované sú diagnostické vyšetrenia žlčníka a príslušné klinické sledovanie.

Použitie pri iných ochoreniach pečene

Resmetirom sa neskúmal u pacientov s inými základnými ochoreniami pečene. Resmetirom sa má používať opatrne u pacientov s MASH s inými základnými ochoreniami pečene, ako sú autoimunitné ochorenia pečene alebo aktívna vírusová hepatitída. Resmetirom sa má používať opatrne u pacientov s ochorením pečene súvisiacim s alkoholom.

Pečeňové enzýmy

Počas liečby pravidelne kontrolujte pečeňové enzýmy. V prípade podozrenia na hepatotoxicitu prerušte liečbu resmetiromom a pokračujte v monitorovaní funkcie pečene.

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5. Interakcie s inými liekmi a ďalšie formy interakcií

Resmetirom sa čiastočne metabolizuje prostredníctvom CYP2C8.

Účinky iných liekov na resmetirom

Inhibitory CYP2C8

Klopidogrel, stredne silný inhibitor CYP2C8, zvýšil expozíciu resmetiromu (1,3-násobne u C_{max} a 1,7-násobne u AUC) u zdravých dospelých účastníkov. Pri súbežnom podávaní so stredne silnými inhibitorami CYP2C8 sa odporúča úprava dávky resmetiromu. Vzhľadom na to, že pri silných inhibitoroch (napr. gemfibrozil) sa očakáva väčšie zvýšenie, ich použitie sa neodporúča (pozri časť 4.2).

Inhibitory OATP1B1, OATP1B3 a BCRP

Pri súbežnom užívaní s cyklosporínom (inhibitorom OATP1B1/1B3 a BCRP) neboli pozorované žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike resmetiromu.

Účinky resmetiromu na iné lieky

Inhibitory HMG-CoA reductázy (statíny)

Účinok resmetiromu na farmakokinetiku statínov (t. j. simvastatín, rosuvastatín, pravastatín a atorvastatín) bol hodnotený v štúdiách zahŕňajúcich zdravých účastníkov:

- simvastatín: AUC sa zvýšila 1,7-násobne a C_{max} 1,4-násobne po jednej dávke simvastatínu 20 mg s resmetiromom (100 mg/deň).
- rosuvastatín: AUC sa zvýšila 1,4-násobne a C_{max} 1,8-násobne po podaní jednej dávky rosuvastatínu 20 mg s resmetiromom (100 mg/deň).
- pravastatín: AUC sa zvýšila 1,4-násobne a C_{max} 1,3-násobne po podaní jednej dávky

pravastatínu 40 mg spolu s resmetiromom (100 mg/deň).

- atorvastatín: AUC sa zvýšila 1,4-násobne bez zmeny C_{max} po jednej dávke atorvastatínu 20 mg s resmetiromom (100 mg/deň).

Dávka rosuvastatínu a simvastatínu sa má obmedziť na dennú dávku 20 mg a dávka pravastatínu a atorvastatínu sa má obmedziť na dennú dávku 40 mg.

Substráty CYP2C8

Resmetirom je substrát a mierny inhibítor CYP2C8. V klinickej štúdii u zdravých účastníkov viedlo súbežné podávanie jednej perorálnej dávky pioglitazónu (15 mg), stredne citlivého substrátu CYP2C8, s resmetiromom (100 mg/deň) k 1,5-násobnému zvýšeniu AUC pioglitazónu bez zmeny C_{max} .

Aj keď nie je potrebná úprava dávky, odporúča sa klinické sledovanie, ak sa resmetirom používa s určitými substrátmi CYP2C8, v prípade ktorých môže malé zvýšenie expozície viesť k závažným nežiaducim reakciám súvisiacim s dávkou alebo k nežiaducim reakciám súvisiacim s dávkou.

Warfarín

U zdravých účastníkov so stabilným INR malo podávanie resmetiromu (100 mg/deň) počas viacerých dní minimálny účinok na AUC a C_{max} R-warfarínu a S-warfarínu. Úprava dávky nie je potrebná.

4.6. Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití resmetiromu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

Podávanie resmetiromu počas gravidity sa z preventívnych dôvodov neodporúča.

Dojčenie

Nie je známe, či sa resmetirom a/alebo jeho metabolity vylučujú do materského mlieka. Nedá sa vylúčiť riziko u novorodencov a dojčiat.

Rozhodnutie o tom, či sa má prerušiť dojčenie alebo ukončiť liečba resmetiromom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o fertilite u ľudí. Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadne priame alebo nepriame účinky na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7. Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Resmetirom nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8. Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie sú hnačka, nauzea a pruritus.

Hnačka sa zvyčajne vyskytovala na začiatku liečby, bola mierna až stredne závažná a ustúpila bez liečby, pričom vymizla v priemere za 2 až 3 týždne. Medián času do úplného vymiznutia hnačky bol 3 až 4 týždne. Na začiatku liečby sa pozorovala nauzea, ktorá bola mierna až stredne závažná a vyskytovala sa častejšie u pacientov ženského pohlavia.

K ďalším zriedkavým udalostiam patrila cholecystitída a urtikária.

Najčastejším dôvodom prerušenia liečby vo všetkých vekových skupinách bolo vysadenie lieku pacientom.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Pokiaľ nie je uvedené inak, frekvencie nežiaducich reakcií v tabuľke 1 sú založené na frekvenciách nežiaducich udalostí z akejkoľvek príčiny identifikovaných u pacientov randomizovaných do dvojito zaslepených liečebných skupín klinických štúdií fázy 3 (MAESTRO-NASH a MAESTRO-NAFLD-1).

Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa tried orgánových systémov MedDRA a frekvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: Zoznam nežiaducich reakcií v MAESTRO-NASH a MAESTRO-NAFLD-1

Trieda orgánových systémov	Frekvencia: Nežiaduce reakcie
Poruchy nervového systému	Menej časté: Závrat
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté: Hnačka, nauzea Menej časté: Bolesť brucha, zápcha, vracanie Zriedkavé: Obštrukčná pankreatitída ²
Poruchy pečene a žlčových ciest	Zriedkavé: Cholecystitída ^{1,2} , cholelitiáza Neznáme: Hepatotoxicita
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté: Pruritus Menej časté: Vyrážka Zriedkavé: Žihľavka

¹ Pojem „cholecystitída“ zahŕňa termíny kameň v žlčovode, žlčníková kolika, dilatácia žlčovodov, cholecystitída, akútna cholecystitída, chronická cholecystitída a cholangitída.

² V liečebných skupinách sa v porovnaní s placebom pozoroval vyšší výskyt cholecystitídy a obštrukčnej pankreatitídy (žlčové kamene). Incidencia upravená podľa expozície (*Exposure Adjusted Incidence Rates*, EAIR) však bola v prípade všetkých liečebných skupín nižšia ako 1 na 100 pacientorokov (*patient years*, PY).

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov

Počas prvých štyroch týždňov po začatí liečby resmetiromom sa pozorovalo mierne zvýšenie priemernej hladiny alanínaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST). Tieto zvýšenia boli častejšie u pacientov súbežne liečených statínmi. V oboch skupinách s resmetiromom bolo priemerné zvýšenie hodnôt ALT a AST 4 týždne od začiatku liečby menšie ako 1,5- násobok východiskovej hodnoty. Tieto hodnoty sa vrátili na východiskovú hodnotu približne 8 týždňov po začatí liečby.

Testy funkcie štítnej žľazy

U pacientov dostávajúcich placebo sa po 12 mesiacoch pozoroval pokles hladiny voľného tyroxínu (fT4) priemerne o 2 %, u pacientov liečených resmetiromom v dávke 80 mg raz denne o 13 % a u pacientov liečených resmetiromom v dávke 100 mg raz denne o 17 %, s minimálnymi zmenami aktívneho hormónu T3 alebo TSH. Pokles fT4 bol bez klinických prejavov.

Iné osobitné populácie

Starší pacienti

Z počtu 1 794 pacientov s MASH v klinických štúdiách resmetiromu, ktorí dostávali odporúčanú dávku (80 mg alebo 100 mg), bolo 440 (25 %) vo veku 65 rokov alebo starších a 54 (3 %) bolo vo veku 75 rokov alebo starších. Miera prerušenia liečby u starších pacientov vo veku ≥ 65 rokov v MAESTRO- NASH bola vyššia pri dávke 100 mg ako 80 mg.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9. Predávkovanie

V klinických štúdiách so zdravými účastníkmi bola najvyššia testovaná dávka resmetiromu 200 mg raz denne počas 14 dní bez hlásení akýchkoľvek ďalších nežiaducich reakcií.

Ak dôjde k predávkovaniu, u pacienta sa majú sledovať príznaky alebo symptómy nežiaducich reakcií (pozri časť 4.8) a podľa potreby sa má poskytnúť podporná liečba.

Je nepravdepodobné, že liek sa odstráni hemodialýzou z dôvodu vysokej väzby na proteíny (pozri časť 5.2).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: liečivá na žlčové cesty a pečeň, liečivá na ochorenia pečene, kód ATC: A05BA11.

Mechanizmus účinku

Resmetirom je čiastočný agonista receptora beta hormónu štítnej žľazy (THR- β) pôsobiaci na pečeň. Resmetirom vyvolal 83,8 % maximálnej odpovede v porovnaní s trijódtyronínom (T3), pričom hodnota EC₅₀ bola 0,21 μ M vo funkčnom teste *in vitro* na aktiváciu THR- β . Pri rovnakom funkčnom teste agonizmu receptora alfa hormónu štítnej žľazy (THR- α) sa v porovnaní s T3 preukázala 48,6 % účinnosť resmetiromu, pričom hodnota EC₅₀ bola 3,74 μ M. THR- β je prevládajúca forma THR v pečeni. Stimulácia THR- β v pečeni zlepšuje funkciu mitochondrií a metabolizmus tukov a zvyšuje β -oxidáciu mastných kyselín, čím znižuje lipotoxický pečeňový tuk, zápal a fibrózu pečene. Účinok resmetiromu na agonizmus receptora THR- β v pečeni je mimoriadne dôležitý pri liečbe MASH a vedie k minimálnej mimocielovej aktivite na THR- α v tkanivách, ako je srdce a kosti.

Farmakodynamické účinky

Obsah tuku v pečeni

Resmetirom znižuje obsah tuku v pečeni, čo sa meria pomocou parametra podielu tuku na základe hustoty protónov meranej pomocou magnetickej rezonancie (*magnetic resonance imaging-proton density fat fraction*, MRI-PDFF) alebo na základe parametra atenuácie kontrolovanej pomocou FibroScanu (*FibroScan controlled attenuation parameter*, CAP). Zníženie obsahu tuku v pečeni pomocou MRI-PDFF sa pozorovalo po 16 týždňoch liečby (prvé vyhodnotenie) a 52 týždňoch liečby. Zníženie obsahu tuku v pečeni pomocou CAP sa pozorovalo pri 52 týždňoch liečby.

Zníženie hladiny lipidov

Resmetirom znižuje hladinu lipoproteínu s nízkou hustotou (LDL), apolipoproteínu B, lipoproteínu (a) a triglyceridov v krvi. Zníženie všetkých sledovaných parametrov lipidov bolo prvýkrát pozorované po 4 týždňoch (prvé posúdenie) a pretrvalo po 24 týždňoch a počas 52 týždňov liečby.

Prohormón fT4

Pri prvom hodnotení po 4 týždňoch liečby sa pozorovali znížené koncentrácie prohormónu fT4. Počas liečby sa pozorovalo podobné zníženie fT4.

Globulín viažuci pohlavné hormóny (Sex hormone binding globulin, SHBG)

Resmetirom zvýšil koncentrácie globulínu viažuceho pohlavné hormóny (SHBG) pri prvom posúdení po štyroch týždňoch liečby a pri dlhšej liečbe. Do 52. týždňa sa hladina SHBG zvýšila oproti východiskovej hodnote o 145 % (95 % IS: 128, 160 %) pre 80 mg, o 205 % (95 % IS: 182, 229 %) pre 100 mg a o 0, 4 % (95 % IS: - 4, 2 %) v prípade placebo. So zvýšenými hodnotami SHBG neboli spojené žiadne známe nežiaduce reakcie.

Elektrofyziológia srdca

Resmetirom v dávke 200 mg podávanej počas 7 dní nepredĺžil interval QT, interval PR, interval QRS ani nezmenil srdcovú frekvenciu v štúdiu so zdravými účastníkmi.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť resmetiromu sa skúmala v jednej multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebo kontrolovanej klinickej štúdiu u pacientov s MASH s fibrózou pečene (MAESTRO-NASH). 54-mesačná fáza štúdie MAESTRO-NASH, v rámci ktorej sa hodnotia výsledky liečby, stále prebieha. Dvojitémi primárnymi cieľovými ukazovateľmi 52-týždňovej analýzy boli účinky resmetiromu oproti placebo na: 1) percento pacientov s ústupom NASH (rozšírenie hepatocytov 0, zápal 0,1) spojeným s aspoň dvojbodovým znížením skóre aktivity NAFLD (NAS) bez zhoršenia fibrózy podľa biopsie pečene a 2) histologické zlepšenie oproti východiskovej hodnote preukázané aspoň jednobodovým zlepšením fibrózy (systém NASH pre klinický výskum NASH [CRN]) podľa biopsie pečene bez zhoršenia NAS (celkovo tri zložky NAS: rozšírenie hepatocytov, zápal a steatóza).

Do štúdie MAESTRO-NASH boli zaradení pacienti s metabolickými rizikovými faktormi, ktorých východisková alebo nedávna biopsia pečene preukázala NASH so skóre NAS najmenej 4 a štádiom fibrózy 2 alebo 3.

52-týždňové hodnotenie zahŕňalo 917 pacientov s fibrózou F2 alebo F3, ktorí dostávali resmetirom v dávke 80 mg (n = 306), resmetirom v dávke 100 mg (n = 308) alebo placebo (n = 303) raz denne. Terapiu dopĺňalo poradenstvo o životnom štýle v oblasti stravovania a cvičenia. Pacienti dostávali stabilné dávky liekov proti cukrovke, dyslipidémii a hypertenzii. Pacienti boli stratifikovaní podľa východiskového stavu cukrovky 2. typu (prítomnej/nepítomnej) a fázy fibrózy.

Demografické a východiskové charakteristiky ochorenia boli medzi liečebnými skupinami vyvážené. Priemerný vek (SD) na začiatku štúdie bol 57 (11) rokov. 25 % pacientov bolo starších ako 65 rokov a 2 % pacientov boli vo veku 75 rokov alebo starší. Celkovo 56 % tvorili ženy, etnická príslušnosť bola z 21 % hispánska a rasy zahŕňali z 89 % belochov, 3 % ostatných, 3 % Aziatov a 2 % černocho. Priemerný BMI bol 36 (7) a priemerná telesná hmotnosť bola 101 (23) kg. Východiskové charakteristiky ochorenia a komorbidity sú uvedené v tabuľke 2.

Tabuľka 2: Východisková charakteristika ochorenia a komorbidity u pacientov s F2 a F3 zaradených do MAESTRO-NASH

	Celkovo (N = 917)
Cukrovka 2. typu, n (%)	614 (67)
Hypertenzia, n (%)	715 (78)
Dyslipidémia, n (%)	652 (71)
Užívanie statínov, n (%)	441 (48)
Použitie tyroxínu, n (%)	124 (14)

FibroScan VCTE (kPa), medián (Q1, Q3)	12 (10, 15)
Fibroscan CAP (dB/m), medián (Q1, Q3)	350 (321, 378)
MRI- PDFF (%), medián (Q1, Q3)	17 (13, 22)
Štádium fibrózy	
F2, n (%)	319 (35)
F3, n (%)	583 (64)
NAS pri skríningu ≥ 5 , n (%)	770 (84)
Skóre ELF (n = 905), medián (Q1, Q3)	9,7 (9,2 ; 10,4)
Index Fib-4 (n = 915), medián (Q1, Q3)	1,3 (1,0 ; 1,8)

Poznámka: Pacienti, ktorí boli na začiatku štúdie prehodnotení na štádium F4, sa na účely stratifikácie a analýzy hodnotili ako štádium F3 a sú zaradení do súčtov F3.

Dávky 80 mg a 100 mg resmetiromu dosiahli oba primárne cieľové ukazovatele, pričom došlo v porovnaní s placebom ku štatisticky významnému zlepšeniu v ústupe NASH a zlepšení fibrózy (o 1 štádium) (tabuľka 3). Intervaly spoľahlivosti pre iné sledované cieľové ukazovatele štúdie neboli kontrolované na účely viacnásobných stanovení. Ústup NASH a zlepšenie fibrózy boli konzistentné bez ohľadu na vek, pohlavie, stav cukrovky a východiskové štádium fibrózy. Ústup NASH a zlepšenie fibrózy (kombinované) a dvojitupňové zníženie fibrózy sa tiež zlepšili obidvomi dávkami resmetiromu v porovnaní s placebom.

Tabuľka 3: Účinok resmetiromu u pacientov s fibrózou F2/F3 na primárne sledované cieľové ukazovatele biopsie pečene v 52. týždni štúdie MAESTRO-NASH

Sledovaný cieľový ukazovateľ v 52. týždni	Resmetirom 80 mg (N = 300)	Resmetirom 100 mg (N = 306)	Placebo (N = 300)
Ústup NASH (%)	26	30	10
% rozdiel v porovnaní s placebom (95 % IS)	16 (11, 22)	21 (15, 26)	
p-hodnota p	< 0,0001	< 0,0001	
Zlepšenie fibrózy (%)	27	29	17
% rozdiel v porovnaní s placebom (95 % IS)	9 (4, 15)	12 (6, 18)	
p-hodnota p	0,0017	< 0,0001	

Poznámka: Chýbajúce údaje sa považovali za subjekty, ktoré nereagovali. Okrem toho bolo vylúčených 11 pacientov, ktorých biopsia bola z dôvodu problémov súvisiacich s ochorením COVID-19 odložená mimo obdobia analýzy.

U pacientov liečených resmetiromom v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo bolo v 12. týždni pozorované zníženie hodnôt pečenných enzýmov oproti východiskovým hodnotám a tento pokles pokračoval po dobu 1 roka (tabuľka 4).

Tabuľka 4: Priemerná percentuálna zmena pečenných enzýmov oproti východiskovej hodnote do 48. týždňa u pacientov s fibrózou F2-F3 – ANCOVA placebo kontrolovaná (CR), s viacnásobnou imputáciou (52. týždeň – modifikovaná populácia s pôvodným liečebným zámerom – F2/F3)

Parameter	Resmetirom 80 mg N = 305	Resmetirom 100 mg N = 308	Placebo N = 303
ALT (% CFB)	-17,2	-22,5	1,0
V porovnaní s placebom (95 % IS)	-18,2 (-27,0; -9,5)	-23,6 (-32,5; -14,7)	
AST (% CFB)	-13,8	-18,7	3,6
V porovnaní s placebom (95 % IS)	-17,4(-25,7; -9,1)	-22,2 (-30,7; -13,8)	
GGT (% CFB)	-21,8	-27,4	5,7
V porovnaní s placebom (95 % IS)	-27,5(-36,8; -18,1)	-32,0 (-42,7; -23,4)	

ANCOVA (*analysis of covariance*) = analýza kovariancie; % CFB (*percent change from baseline*) = zmena percentuálnej hodnoty oproti východiskovej hodnote; IS = interval spoľahlivosti; CR (*copy reference*)= referenčná hodnota kópie
 Poznámka: n = počet pacientov použitých na výpočet LSM po imputácii (imputácia sa neuskutočnila u pacientov bez východiskových údajov).

Poznámka: Do tejto analýzy boli zaradení pacienti, ktorí mali pri zaradení do štúdie štádium F3 a na začiatku štúdie boli niektorým z patológov prehodnotení na štádium F4.

% CFB = percentuálna zmena oproti východiskovej hodnote

V prípade niekoľkých biomarkerov NASH sa u pacientov so zvýšenou východiskovou hodnotou pozorovalo výraznejšie zlepšenie v porovnaní s východiskovou hodnotou do 52. týždňa u pacientov liečených resmetiromom v porovnaní s pacientmi liečenými placebom vrátane CK-18, skóre ELF, PIINP, TIMP-1 a kyseliny hyalurónovej (HA).

Výsledky sledovaných cieľových parametrov zobrazovania celkovo preukázali podporu primárneho hodnotenia, ako sa uvádza v nasledujúcej tabuľke (tabuľka 5).

Tabuľka 5: Priemerná zmena v porovnaní s východiskovou hodnotou pre sledované cieľové ukazovatele zobrazovania v 52. týždni u pacientov s F2/F3 – ANCOVA placebom kontrolovaná (CR), s viacnásobnou imputáciou (52. týždeň – modifikovaná populácia s pôvodným liečebným zámerom – F2/F3)

Parameter	Resmetirom 80 mg	Resmetirom 100 mg	Placebo
N	294	299	290
Fibroscan VCTE (kPa) (CFB)	-2,3	-3,0	-1,5
V porovnaní s placebom (95 % IS)	-0,82 (-1,7; 0,01)	-1,5 (-2,4; -0,7)	
N	291	298	289
Fibroscan CAP (dB/m) (CFB)	-36,0	-37,1	-15,0
V porovnaní s placebom (95 % IS)	-21,0 (-30,5; -11,6)	-22,2 (-31,4; -12,9)	

ANCOVA = analýza kovariancie; CFB = zmena oproti východiskovej hodnote; IS = interval spoľahlivosti; CR = referenčná hodnota kópie

Poznámka: n = počet pacientov použitých na výpočet LSM po imputácii (imputácia sa neuskutočnila u pacientov bez východiskových údajov).

Poznámka: Do tejto analýzy boli zaradení pacienti, ktorí mali pri zaradení do štúdie štádium F3 a na začiatku štúdie boli niektorým z patológov prehodnotení na štádium F4.

Resmetirom znížil častice lipidov a lipoproteínu vo väčšej miere ako placebo (tabuľka 6). V 24. týždni resmetirom významne znížil LDL-C, kľúčový sekundárny parameter štúdie MAESTRO-NASH v oboch skúmaných dávkach.

Tabuľka 6: Priemerná percentuálna zmena LDL-C od východiskového stavu do 52. týždňa u pacientov s F2/F3

Parameter	Resmetirom 80 mg	Resmetirom 100 mg	Placebo
N	305	308	303
LDL-C (% CFB)	-13,3	-17,6	0
V porovnaní s placebom	-13,5 (-17,9; -9,5)	-17,9 (-22,0; -13,8)	

Poznámka: Počet pacientov N je založený na celkovom počte 917 pacientov mínus jeden pacient v skupine liečenej resmetiromom v dávke 80 mg, u ktorého nebola k dispozícii východisková hodnota LDL-C.

Poznámka: Chýbajúce údaje imputované pomocou viacnásobnej imputácie na základe placeba (CR)

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s resmetiromom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe steatohepatitídy spojeney s metabolickou dysfunkciou (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Podmienečné schválenie

Tento liek bol povolený podmienečne. To znamená, že sa očakávajú ďalšie údaje o tomto lieku. Európska agentúra pre lieky najmenej raz ročne posúdi nové informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Po dávkach jedenkrát denne sa ustálený stav zvyčajne dosiahne do 3 až 6 dní po podaní dávky. Expozícia resmetiromu v ustálenom stave sa zvyšuje úmerne dávke v rozmedzí dávok 40 mg (0,5-násobok najnižšej schválenej odporúčanej dávky) a 100 mg. Expozícia resmetiromu sa zvyšuje viac ako úmerne dávke v rozmedzí dávok 100 mg a 200 mg (2-násobok najvyššej schválenej odporúčanej dávky) asi 5, 6-násobne. Expozícia resmetiromu sa po dávkovaní raz denne zvýšila 1, 5 – až 3-násobne; metabolit MGL-3623 sa však neakumuluje. Odhadovaná systémová expozícia resmetiromu v ustálenom stave u pacientov s MASH odvodená z populačného farmakokinetického (FK) modelu je zhrnutá v tabuľke 7 nižšie. Expozícia resmetiromu je podobná medzi pacientmi s MASH, ktorí majú štádium fibrózy F2 a štádium fibrózy F3.

Tabuľka 7: Odhadovaná systémová expozícia resmetiromu v ustálenom stave u pacientov s MASH s fibrózou (F2 a F3)

	Resmetirom 80 mg Stredná hodnota (CV %)	Resmetirom 100 mg Stredná hodnota (CV %)
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	773 (45,4)	953 (46,1)
$AUC_{tau,ss}$ (ng*h/mL)	5780 (66,1)	7740 (71,8)

Absorpcia

Medián času do dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie (T_{max}) resmetiromu je približne 4 hodiny po opakovaných denných dávkach resmetiromu 80 mg alebo 100 mg.

Vplyv jedla

Súbežné podávanie s jedlom s vysokým obsahom tuku (približne 150 kalórií z bielkovín, 250 kalórií zo sacharidov a 500 – 600 kalórií z tukov) nemalo klinicky významný účinok na biologickú dostupnosť resmetiromu po perorálnom podaní. Súbežné podávanie s jedlom viedlo k 33 % zníženiu C_{max} , 11 % zníženiu AUC a k oneskoreniu priemerného T_{max} asi o 2 hodiny v porovnaní s podávaním nalačno.

Distribúcia

Zdanlivý distribučný objem resmetiromu v ustálenom stave (V_d/F) výrazne koreluje s telesnou hmotnosťou. U pacientov s MASH so štádiom fibrózy F2/F3 a mediánom telesnej hmotnosti 99 kg bol na základe farmakokinetického analýzy populácie bol medián V_d/F v ustálenom stave 62,8 l. Resmetirom je v plazme viac ako z 99 % viazaný na proteíny.

Biotransformácia

V štúdiách *in vitro* sa preukázalo, že resmetirom sa čiastočne metabolizuje prostredníctvom CYP2C8 a je substrátom transportérov vrátane OATP1B1, OATP1B3 a BCRP.

Resmetirom má dva hlavné metabolity: kyselinu šťaveľovú a MGL-3623. MGL-3623 je približne 30-násobne menej účinný na THR- β ako resmetirom. MGL-3623 predstavoval približne 16 % a kyselina šťaveľová predstavovala približne 15 % celkovej plazmatickej AUC v štúdiu hmotnostnej bilancie pri opakovanom perorálnom podaní s použitím dávky 100 mg resmetiromu v roztoku. MGL-3623 sa pri opakovanom podávaní resmetiromu neakumuluje.

Eliminácia

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy u pacientov s MASH so štádiom fibrózy F2/F3 je medián terminálneho plazmatického polčasu ($t_{1/2}$) resmetiromu 4,5 hodiny. Priemerný zdanlivý klírens (CL/F) v ustálenom stave je 18,6 l/h (CV%: 64,4).

Osobitné populácie

Porucha funkcie pečene

Resmetirom sa nemá používať u pacientov s dekompenzovanou cirhózou. Stredne závažná alebo závažná porucha funkcie pečene (trieda B alebo C podľa Childa-Pugha) zvyšuje hodnoty $C_{\max}$ a AUC, čo môže zvýšiť riziko nežiaducich reakcií.

Dispozícia resmetiromu a jeho metabolitu sa porovnávala u pacientov s poruchou funkcie pečene (mierna [N = 10], stredne závažná [N = 10] a závažná [N = 3], ako je uvedené v metóde podľa Childa-Pugha) a u pacientov s normálnou funkciou pečene (n = 8) po opakovanom podávaní resmetiromu v dávke 80 mg počas 6 dní.

V porovnaní s účastníkmi s normálnou funkciou pečene bol po opakovanom podávaní dávky 80 mg počas 6 dní percentuálny pomer geometrického priemeru AUC pre resmetirom 115 % pacientov s miernou, 303 % u pacientov so stredne závažnou a 2 350 % u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene. Percentuálny pomer geometrických priemerov pre $C_{\max}$ bol 133 %, 196 % a 919 % (pozri časť 4.2).

Dispozícia resmetiromu a jeho metabolitu sa porovnávala u pacientov s MASH, konkrétne sa porovnávali prípady MASH s cirhózou kategorizovanou ako mierna porucha funkcie pečene (trieda A podľa Childa-Pugha) a MASH bez cirhózy po opakovanom podaní resmetiromu v dávke 100 mg počas 6 dní. U pacientov s MASH s cirhózou s miernou poruchou funkcie pečene (trieda A podľa Childa-Pugha) v porovnaní s pacientmi s MASH bez cirhózy sa farmakokinetická dispozícia resmetiromu nezmenila. U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (cirhóza triedy A podľa Childa-Pugha) sa úprava dávky neodporúča.

Bezpečnosť a účinnosť resmetiromu neboli stanovené u pacientov s MASH s cirhózou.

Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetika resmetiromu a jeho metabolitu MDL-3623 sa hodnotila u pacientov s miernou, stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie obličiek. Vylučovanie obličkami je menej významnou cestou eliminácie. U účastníkov s miernou a stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek bola expozícia resmetiromu porovnateľná s expozíciou u pacientov s normálnou funkciou obličiek a nebola klinicky významná. U účastníkov so závažnou poruchou funkcie obličiek ($eGFR < 30$ ml/min/1,73 m²) viedlo opakované dávkovanie približne k 1,5-násobnému zvýšeniu AUC a 1,3-násobnému zvýšeniu $C_{\max}$ pre resmetirom v porovnaní so zdravými kontrolnými skupinami. Expozícia metabolitu MGL-3623 sa zvýšila v menšej miere. Tieto zvýšenia zostali v rámci variability pozorovanej v celkovej populácii pri odporúčanej dávke. Dôležité je, že pozorované zmeny expozície neboli spojené s klinicky významnými zmenami farmakodynamických markerov (vrátane hormónov štítnej žľazy, lipidov a SHBG) ani s bezpečnostnými signálmi. U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa preto úprava dávky nepovažuje za potrebnú (pozri časť 4.2).

Iné osobitné populácie

Vek (< 65 rokov a ≥ 65 rokov), pohlavie alebo rasa nemali vplyv na farmakokinetiku resmetiromu. Vplyv etnickej príslušnosti sa nehodnotil.

Výsledky populačného farmakokinetického modelu naznačujú rýchlejší klírens resmetiromu u pacientov s vyššou telesnou hmotnosťou (pozri časť 4. 2). V modeli odpovede na expozíciu resmetiromu, ktorý ovplyvnil parametre účinnosti, nebol identifikovaný žiadny iný parameter ako telesná hmotnosť.

5.3. Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní a genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Karcinogenita

V dvojročnej štúdii na myšiach s CD-1 resmetirom vytvoril leiomyóm alebo leiomyosarkóm v maternici v dávke 100 mg/kg/deň (51-násobok maximálnej odporúčanej dávky na základe AUC). U samíc myší sa nepozorovali žiadne tumorigénne účinky pri dávkach do 30 mg/kg/deň (14-násobok maximálnej odporúčanej dávky na základe AUC) ani u samcov myší pri dávkach do 100 mg/kg/deň (35-násobok maximálnej odporúčanej dávky na základe AUC).

V dvojročnej štúdii na potkanoch Sprague-Dawley sa zistilo, že resmetirom vytváral benígny fibroadenóm v mliečnej žľaze samcov pri dávke 30 mg/kg/deň (6,5-násobok maximálnej odporúčanej dávky na základe AUC). U samcov potkanov sa pri dávkach do 6 mg/kg/deň (3,7-násobok maximálnej odporúčanej dávky na základe AUC) alebo u samíc potkanov pri dávkach do 30 mg/kg/deň (3,4-násobok maximálnej odporúčanej dávky na základe AUC) nepozorovali žiadne tumorigénne účinky.

Fertilita, reprodukčná a vývojová toxicita

V štúdii fertility a včasného embryonálneho vývinu u samcov a samíc potkanov sa nezistili žiadne nežiaduce účinky resmetiromu na fertilitu samcov alebo samíc, reprodukčné orgány, reprodukčnú funkciu alebo včasný embryonálny vývin pri perorálnych dávkach do 30 mg/kg/deň (6,9-násobok maximálnej odporúčanej dávky na základe AUC pre samcov a samice).

Počas obdobia organogenézy sa nepozorovali žiadne účinky na embryofetálny vývoj u gravidných potkanov liečených perorálne v dávke do 100 mg/kg/deň (21-násobok maximálnej odporúčanej dávky na základe AUC) alebo u gravidných králikov liečených perorálne v dávke do 30 mg/kg/deň (2,8-násobok maximálnej odporúčanej dávky na základe AUC).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1. Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

mikrokryštalická celulóza
manitol
sodná soľ kroskarmelózy
bezvodý koloidný oxid kremičitý
stearát horečnatý

Obal tablety

Rezdiffra 60 mg filmom obalené tablety

polyvinylalkohol
oxid titaničitý (E 171)
makrogol
mastenec

Rezdiffra 80 mg filmom obalené tablety

polyvinylalkohol
oxid titaničitý (E 171)
makrogol
mastenec
žltý oxid železitý (E 172)

Rezdiffra 100 mg filmom obalené tablety

polyvinylalkohol
oxid titaničitý (E 171)
makrogol
mastenec
žltý oxid železitý (E 172)
červený oxid železitý (E 172)

6.2. Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3. Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4. Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote do 30 °C.

6.5. Druh obalu a obsah balenia

Filmom obalené tablety lieku Rezdiffra sú dodávané v blistroch z PVC/PCTFE s hliníkovou fóliou.

Veľkosť balenia: 28 filmom obalených tabliet.

6.6. Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Dublin
D06 H685
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 18. augusta 2025

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**
- E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCI S PODMIENKOU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v článku 9 nariadenia (ES) č. 507/2006, a držiteľ povolenia na uvedenie na trh preto predloží PSUR každých 6 mesiacov.

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCIÍ S PODMIENKOU

Táto registrácia bola schválená s podmienkou, a preto má podľa článku 14-a nariadenia (ES) 726/2004 držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykonať nasledujúce opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Na potvrdenie účinnosti a bezpečnosti resmetiromu u dospelých s necirhotickou steatohepatitídou spojenou s metabolickou dysfunkciou (MASH) so stredne závažnou až pokročilou fibrózou pečene (štádiá fibrózy F2 až F3) držiteľ povolenia na uvedenie na trh predloží konečné výsledky štúdie MGL-3196-11 (MAESTRO-NASH), dvojito zaslepanej randomizovanej štúdie kontrolovanej placebom vo fáze III.	31. marca 2029
Na potvrdenie účinnosti a bezpečnosti resmetiromu u dospelých s necirhotickou steatohepatitídou spojenou s metabolickou dysfunkciou (MASH) so stredne závažnou až pokročilou fibrózou pečene (štádiá fibrózy F2 až F3) držiteľ povolenia na uvedenie na trh predloží konečné výsledky štúdie MGL-3196-19 (MAESTRO-NASH OUTCOMES), dvojito zaslepanej randomizovanej štúdie kontrolovanej placebom vo fáze III.	31. marca 2028

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Rezdiffra 60 mg filmom obalené tablety
resmetirom

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 60 mg resmetiromu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta
28 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 30 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Dublin
D06 H685
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/25/1962/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Rezdiffra 60 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Rezdiffra 60 mg filmom obalené tablety
resmetirom

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

Rezdiffra 80 mg filmom obalené tablety
resmetirom

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 80 mg resmetiromu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalená tableta
28 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 30 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Dublin
D06 H685
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/25/1962/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Rezdiffra 80 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Rezdiffra 80 mg filmom obalené tablety
resmetirom

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

Rezdiffra 100 mg filmom obalené tablety
resmetirom

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg resmetiromu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalená tableta
28 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 30 °C.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Dublin
D06 H685
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/25/1962/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Rezdiffra 100 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Rezdiffra 100 mg filmom obalené tablety
resmetirom

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Rezdiffra 60 mg filmom obalené tablety Rezdiffra 80 mg filmom obalené tablety Rezdiffra 100 mg filmom obalené tablety resmetirom

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Rezdiffra a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete liek Rezdiffra
3. Ako užívať liek Rezdiffra
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať liek Rezdiffra
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Rezdiffra a na čo sa používa

Liek Rezdiffra obsahuje liečivo resmetirom.

Rezdiffra je liek, ktorý sa používa u dospelých na liečbu steatohepatitídy spojenej s metabolickou dysfunkciou (MASH). MASH je ochorenie pečene, pri ktorom sa tuk hromadí v pečeni, čo môže viesť k zápalu a poškodeniu pečeňových buniek. Liek Rezdiffra sa používa u dospelých, u ktorých sa vyskytol zápal a poškodenie buniek, čo vedie k stredne závažnému zjazveniu (štádium fibrózy 2) alebo k závažnému zjazveniu (štádium fibrózy 3).

Liečivo lieku Rezdiffra, resmetirom, účinkuje tak, že sa naviaže na proteín, ktorý sa nazýva receptor beta hormónu štítnej žľazy (THR-β), a aktivuje ho v type pečeňových buniek nazývaných hepatocyty. U pacientov s MASH je THR-β menej účinný. Aktivovaním THR-β v pečeni resmetirom zvyšuje rozklad tuku. Tým sa znižuje množstvo tuku uloženého v pečeni, čo môže pomôcť zmierniť zápal, fibrózu a zlepšiť jej funkciu.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete liek Rezdiffra

Neužívajte liek Rezdiffra

- ak ste alergický na resmetirom alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať liek Rezdiffra, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

Povedzte svojmu lekárovi, najmä ak:

- máte iné problémy s pečeňou ako MASH, napríklad infekciu pečene vrátane vírusovej hepatitídy (zápal pečene spôsobený vírusovou infekciou) alebo akékoľvek ochorenie pečene zahŕňajúce imunitný systém (prirodzenú obranu tela). To zahŕňa autoimunitnú hepatitídu (zápal pečene spôsobený imunitným systémom, ktorý napáda vlastné bunky tela) a primárnu biliárnu cholangitídu (poškodenie pečene spôsobené tým, že imunitný systém napáda žľčovody, trubice, ktoré prenášajú žlč z pečene).
- požívate alkoholické nápoje alebo máte poškodenie pečene spôsobené pitím alkoholu,
- máte problémy so žlčníkom vrátane žlčníkových kameňov (malé kamene, zvyčajne tvorené cholesterolom, ktoré sa tvoria v žlčníku),

Deti a dospievajúci

Nepodávajte tento liek deťom a dospievajúcim mladším ako 18 rokov. Nie je známe, či je liek Rezdiffra pre nich bezpečný a účinný.

Iné lieky a Rezdiffra

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, pretože tieto lieky môžu zvýšiť hladinu lieku Rezdiffra v tele, čo môže zvýšiť riziko vedľajších účinkov lieku Rezdiffra:

- *klopidogrel* (na zníženie zrážania krvi)
- *deferasirox* (na odstránenie nadbytočného železa z tela)
- *gemfibrozil* (na zníženie krvného tuku)
- *teriflunomid* (na liečbu sklerózy multiplex)

Ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, pretože liek Rezdiffra môže zvýšiť hladiny týchto liekov vo vašom tele, čo môže zvýšiť riziko vedľajších účinkov pri používaní týchto liekov:

- *atorvastatín, pravastatín, rosuvastatín, simvastatín* (skupina liekov nazývaných statíny na zníženie hladiny cholesterolu)
- *pioglitazón* (alebo iné takzvané substráty CYP2C8, čo je konkrétna skupina liekov na liečbu cukrovky)

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Liek Rezdiffra sa neskúmal u tehotných žien. Liek Rezdiffra sa neodporúča užívať počas gravidity.

Nie je známe, či liek Rezdiffra môže prechádzať do materského mlieka a ovplyvňovať dieťa. Váš lekár vám pomôže rozhodnúť sa, či prestať dojčiť alebo sa vyhnúť liečbe liekom Rezdiffra, a to podľa prínosu dojčenia pre dieťa a lieku Rezdiffra pre matku.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Tento liek nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

Rezdiffra obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať liek Rezdiffra

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Aké množstvo lieku užiť

Liek Rezdiffra je dostupný vo forme tabliet užívaných ústami, ktoré sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla. Dávka lieku Rezdiffra závisí od vašej telesnej hmotnosti. Pre pacientov s hmotnosťou:

- menej ako 100 kg je odporúčaná dávka 80 mg jedenkrát denne.
- 100 kg alebo viac je odporúčaná dávka 100 mg jedenkrát denne.

Váš lekár môže upraviť dávku v závislosti od funkcie pečene a v prípade, že užívate určité lieky (pozri časť „Iné lieky a Rezdiffra“).

Ak užijete viac lieku Rezdiffra, ako máte

Ak ste užili alebo si myslíte, že ste užili príliš veľa lieku Rezdiffra, povedzte to svojmu lekárovi.

Ak zabudnete užiť liek Rezdiffra

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Užite nasledujúcu dávku vo zvyčajnom čase.

Ak prestanete užívať liek Rezdiffra

Neprestávajte užívať liek Rezdiffra bez toho, aby ste sa najprv poradili so svojím lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Po začatí užívania lieku Rezdiffra sa u vás môže vyskytnúť nevoľnosť a hnačka. Tieto vedľajšie účinky sú zvyčajne mierne a často samy vymiznú za menej ako 3 týždne. Ak sa tieto problémy nevyriešia do troch týždňov alebo ak sa zhoršia, obráťte sa na svojho lekára.

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- hnačka
- nevoľnosť (nauzea)

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- svrbenie (pruritus)

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- vracanie
- bolesť brucha
- zápcha
- vyrážka
- závrat

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

- zápal pankreasu v dôsledku blokády (obštrukčná pankreatitída)
- žlčové kamene (cholelitiáza)
- zápal žlčníka (cholecystitída) alebo problémy s pankreasom alebo žlčovodom
- svrbivá vyrážka (urtikária)

Neznáme (častotť výskytu nemožno odhadnúť z dostupných údajov):

- Abnormálne výsledky testov funkcie pečene (hepatotoxicita)

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať liek Rezdiffra

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte pri teplote do 30 °C.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Rezdiffra obsahuje

- Liečivo je resmetirom.
Každá filmom obalená tableta obsahuje:
 - Rezdiffra 60 mg: 60 mg resmetiromu.
 - Rezdiffra 80 mg: 80 mg resmetiromu.
 - Rezdiffra 100 mg: 100 mg resmetiromu.
- Ďalšie zložky sú:
 - *Jadro tablety*: Mikrokryštalická celulóza, manitol, sodná soľ kroskarmelózy (pozri časť 2 „Rezdiffra obsahuje sodík“), bezvodý koloidný oxid kremičitý, steárat horečnatý.
 - *Filmom obalená tableta*: poly(vinylalkohol), oxid titaničitý (E171), makrogol, mastenec.
 - Rezdiffra 80 mg filmom obalené tablety obsahujú aj žltý oxid železitý (E172).
 - Rezdiffra 100 mg filmom obalené tablety tiež obsahujú žltý oxid železitý (E 172) a červený oxid železitý (E 172).

Ako vyzerá Rezdiffra a obsah balenia

Rezdiffra 60 mg filmom obalené tablety sú biele, 6,4 mm x 12,2 mm oválne filmom obalené tablety s označením „P60“ na jednej strane a hladké na druhej strane.

Rezdiffra 80 mg filmom obalené tablety sú žlté, 7,1 mm x 13,5 mm oválne filmom obalené tablety s označením „P80“ na jednej strane a hladké na druhej strane.

Rezdiffra 100 mg filmom obalené tablety sú béžové až ružové, 7,6 mm x 14,6 mm oválne filmom obalené tablety s označením „P100“ na jednej strane a hladké na druhej strane.

Filmom obalené tablety Rezdiffra sú balené v blistroch z PVC/PCTFE s hliníkovou fóliou.

Veľkosť balenia

28 filmom obalených tabliet.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Dublin
D06 H685
Írsko

Výrobca

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Tento liek bol registrovaný s podmienkou. To znamená, že sa o tomto lieku očakávajú ďalšie doplnujúce informácie. Európska agentúra pre lieky najmenej raz za rok posúdi nové informácie o tomto lieku a túto písomnú informáciu bude podľa potreby aktualizovať.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<https://www.ema.europa.eu>.