

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Rezdiffra 60 mg filmsko obložene tablete
Rezdiffra 80 mg filmsko obložene tablete
Rezdiffra 100 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Rezdiffra 60 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 60 mg resmetiroma.

Rezdiffra 80 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 80 mg resmetiroma.

Rezdiffra 100 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg resmetiroma.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta

Rezdiffra 60 mg filmsko obložene tablete

Bele, ovalne filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako „P60“ na eni strani in brez oznake na drugi strani. Približne dimenzije tablet: 6,4 mm x 12,2 mm.

Rezdiffra 80 mg filmsko obložene tablete

Rumene, ovalne filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako „P80“ na eni strani in brez oznake na drugi strani. Približne dimenzije tablet: 7,1 mm x 13,5 mm.

Rezdiffra 100 mg filmsko obložene tablete

Ovalne filmsko obložene tablete bež do svetlo rožnate barve z vtisnjeno oznako „P100“ na eni strani in brez oznake na drugi strani. Približne dimenzije tablet: 7,6 mm x 14,6 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1. Terapevtske indikacije

Zdravilo Rezdiffra je v povezavi z dieto in telesno vadbo indicirano za zdravljenje steatohepatitisa, povezanega s presnovno motnjo (MASH – metabolic dysfunction-associated steatohepatitis), brez prisotne jetrne ciroze, pri odraslih z zmerno do napredovalo fibrozo jeter (stopnja fibroze od F2 do F3).

4.2. Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerjanje je odvisno od bolnikove telesne mase (glejte poglavje 5.2):

- Pri bolnikih, ki tehtajo < 100 kg, je priporočen odmerek 80 mg peroralno enkrat na dan.
- Za bolnike, ki tehtajo ≥ 100 kg, je priporočen odmerek 100 mg peroralno enkrat na dan.

Izpuščeni ali zapozneli odmerki

Če bolnik izpusti odmer resmetiroma, mora naslednji odmerek vzeti ob predvidenem času. Ne sme vzeti dvojnega odmerka, da bi nadomestil izpuščeni odmerek.

Zaviralci CYP2C8

Sočasna uporaba resmetiroma in močnih zaviralcev CYP2C8 (npr. gemfibrozila) ni priporočljiva. Če se resmetirom uporablja sočasno z zmernim zaviralcem CYP2C8 (npr. klopidoogrelom, deferasiroksom, teriflunomidom), je treba odmerek resmetiroma zmanjšati s 100 mg na 80 mg za bolnike, ki tehtajo ≥ 100 kg, in z 80 mg na 60 mg za bolnike, ki tehtajo < 100 kg (glejte poglavje 4.5).

Posebne populacije

Okvara jeter

- *Blaga okvara jeter*

Pri bolnikih z blago okvaro jeter (razred A po Child-Pughovi lestvici) odmerka ni treba prilagajati. Varnost in učinkovitost pri cirozi razreda A po Child-Pughovi lestvici nista bili dokazani (glejte poglavje 5.2).

- *Zmerna ali huda okvara jeter*

Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter so opazili povečano izpostavljenost (C_{max} in AUC) resmetiromu. Resmetirom se ne sme uporabljati pri bolnikih z zmerno ali hudo (razreda B ali C po Child-Pughovi lestvici) okvaro jeter (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

- *Blaga okvara ledvic (eGFR 60 do 89 ml/min), zmerna okvara ledvic (eGFR 30 do 59 ml/min) in huda okvara ledvic (eGFR 15 do 29 ml/min)*

Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic odmerka resmetiroma ni treba prilagajati. Pri zmerni ali hudi okvari ledvic je povečanje izpostavljenosti znotraj pričakovane variabilnosti izpostavljenosti (glejte poglavje 5.2).

Starejše osebe

Pri bolnikih, starih ≥ 65 let, odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost resmetiroma pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Peroralna uporaba.

Resmetirom se lahko jemlje s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2).

4.3. Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Dogodki, povezani z žolčnikom

V kliničnih študijah so holecistitis pogosteje opazili pri bolnikih, zdravljenih z resmetiromom, kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Če obstaja sum na holeritiazno, so indicirane diagnostične preiskave žolčnika in ustrezno klinično spremljanje.

Uporaba pri drugih boleznih jeter

Resmetiroma niso proučevali pri bolnikih z drugimi osnovnimi boleznimi jeter. Pri bolnikih z MASH, pri katerih so prisotne druge osnovne bolezni jeter, kot so avtoimunske bolezni jeter ali aktivni virusni hepatitis, je treba resmetirom uporabljati previdno. Pri bolnikih z boleznijo jeter, povezano z alkoholom, je treba resmetirom uporabljati previdno.

Jetni encimi

Med zdravljenjem redno spremljajte vrednosti jetrnih encimov. Če sumite na hepatotoksičnost, prekinite zdravljenje z resmetiromom in še naprej spremljajte jetrno kemično sliko.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

4.5. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Resmetirom se delno presnavlja z encimom CYP2C8.

Učinki drugih zdravil na resmetirom

Zaviralci CYP2C8

Klopidogrel, zmeren zaviralec CYP2C8, je pri zdravih odraslih osebah povečal izpostavljenost resmetiromu (C_{max} za 1,3-krat in AUC za 1,7-krat). Pri sočasni uporabi z zmernimi zaviralci CYP2C8 je priporočljiva prilagoditev odmerka resmetiroma. Ker je pri močnih zaviralcih (npr. gemfibrozilu) pričakovati večje povečanje, njihova uporaba ni priporočljiva (glejte poglavje 4.2).

OATP1B1, OATP1B3 in zaviralci BCRP

Pri sočasni uporabi s ciklosporinom (zaviralec OATP1B1/1B3 in BCRP) niso opazili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki resmetiroma.

Učinki resmetiroma na druga zdravila

Zaviralci reduktaze HMG-CoA (statini)

Vpliv resmetiroma na farmakokinetiko statinov (tj. simvastatina, rosuvastatina, pravastatina in atorvastatina) so ocenjevali v študijah na zdravih osebah.

- Simvastatin: Po enkratnem odmerku simvastatina 20 mg z resmetiromom (100 mg/dan) se je AUC povečala za 1,7-krat, C_{max} pa za 1,4-krat.
- Rosuvastatin: Po enkratnem odmerku rosuvastatina 20 mg z resmetiromom (100 mg/dan) se je AUC povečal za 1,4-krat, C_{max} pa za 1,8-krat.
- Pravastatin: Po enkratnem odmerku 40 mg pravastatina z resmetiromom (100 mg/dan) se je AUC povečal za 1,4-krat, C_{max} pa za 1,3-krat.
- Atorvastatin: Po enkratnem odmerku 20 mg atorvastatina z resmetiromom (100 mg/dan) se je AUC povečal za 1,4-krat brez spremembe C_{max} .

Dnevni odmerek rosuvastatina in simvastatina je treba omejiti na 20 mg, dnevni odmerek pravastatina in atorvastatina pa na 40 mg.

Substrati CYP2C8

Resmetirom je substrat in blag zaviralec CYP2C8. V klinični študiji pri zdravih osebah je sočasna uporaba enkratnega peroralnega odmerka pioglitazona (15 mg), zmerno občutljivega substrata CYP2C8, z resmetiromom (100 mg/dan) povzročila 1,5-kratno povečanje AUC pioglitazona, brez spremembe C_{max} .

Čeprav prilagajanje odmerka ni potrebno, se klinično spremljanje priporoča, kadar se resmetirom uporablja z določenimi substrati CYP2C8, pri katerih lahko majhno povečanje izpostavljenosti povzroči resne ali z velikostjo odmerka povezane neželene učinke.

Varfarin

Pri zdravih osebah s stabilno vrednostjo INR je večdnevno dajanje resmetiroma (100 mg/dan) imelo minimalen učinek na vrednosti AUC in C_{max} R- in S-varfarina. Prilagajanje odmerka ni potrebno.

4.6. Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi resmetiroma pri nosečnicah ni. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3).

Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi resmetiroma bolje izogibati.

Dojenje

Ni znano, ali se resmetirom in/ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za novorojenčke/dojenčke ni mogoče izključiti.

Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z resmetiromom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Podatkov o plodnosti pri ljudeh ni na voljo. Študije na živalih ne kažejo nobenih neposrednih ali posrednih učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7. Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Resmetirom nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8. Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, so driska, siljenje na bruhanje in srbenje.

Driska se je običajno pojavila na začetku zdravljenja, bila je blaga do zmerna in je izzvenela sama od sebe, v povprečju pa je izginila v 2 do 3 tednih. Mediana časa do popolne odprave driske je bila od 3 do 4 tedne. Siljenje na bruhanje se je pojavilo na začetku zdravljenja in je bilo blago do zmerno ter se je pogosteje pojavilo pri ženskah.

Drugi redki neželeni učinki so bili holecistitis in urtikarija.

Najpogostejši razlog za prekinitev zdravljenja v vseh starostnih skupinah je bila samovoljna prekinitev s strani bolnika.

Seznam neželenih učinkov

Če ni navedeno drugače, pogostnosti neželenih učinkov v preglednici 1 temeljijo na pogostnostih neželenih učinkov iz vseh vzrokov, ugotovljenih pri bolnikih, randomiziranih v dvojno slepe skupine zdravljenja iz kliničnih študij 3. faze (MAESTRO-NASH in MAESTRO-NAFLD-1).

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in pogostnosti po MedDRA: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1: Seznam neželenih učinkov iz študij MAESTRO-NASH in MAESTRO-NAFLD-1

Organski sistem	Pogostnost: Neželeni učinki
Bolezni živčevja	Občasni: omotica
Bolezni prebavil	Zelo pogosti: driska, navzea Občasni: bolečine v trebuhu, zaprtje, bruhanje Redki: obstruktivni pankreatitis ²
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Redki: holecistitis ^{1,2} , holelitiaza Neznana pogostnost: hepatotoksičnost
Bolezni kože in podkožja	Pogosti: pruritus Občasni: izpuščaj Redki: urtikarija

¹ Izraz „holecistitis“ vključuje prednostne izraze: žolčni kamni v žolčevodu, biliarna kolika, biliarna dilatacija, holecistitis, akutni holecistitis, kronični holecistitis in holangitis.

² V zdravljenih skupinah so v primerjavi s placebom opazili večjo pojavnost holecistitisa in obstruktivnega pankreatitisa (žolčni kamni). Vendar pa so bile stopnje pojavnosti, prilagojene izpostavljenosti, pri teh dogodkih manj kot 1 na 100 bolnikov-let za vse skupine zdravljenja.

Opis izbranih neželenih učinkov

Zvišane vrednosti jetrnih encimov

V prvih štirih tednih po začetku zdravljenja z resmetiromom so opazili blago zvišanje povprečnih ravni alanin-aminotransferaze (ALT) in aspartat-aminotransferaze (AST). Ta zvišanja so bila pogostejša pri bolnikih, ki so sočasno prejeli statine. V obeh skupinah, ki sta prejeli resmetirom, je bilo povprečno zvišanje vrednosti ALT in AST po 4 tednih po začetku zdravljenja manj kot 1,5-krat večje od izhodiščnih vrednosti. Te vrednosti so se v približno osmih tednih po začetku zdravljenja vrnile na izhodiščno vrednost.

Testi delovanja ščitnice

Pri bolnikih, zdravljenih s placebom, resmetiromom v odmerku 80 mg enkrat na dan oz. resmetiromom v odmerku 100 mg enkrat na dan so po 12 mesecih opazili znižanje ravni prostega T4 (FT4 – freeT4) za povprečno 2 %, 13 % in 17 % z minimalnimi spremembami aktivnega T3 ali TSH. Kliničnih ugotovitev, povezanih z znižanjem FT4, ni bilo.

Druge posebne populacije

Starejše osebe

Od 1794 bolnikov z MASH v kliničnih študijah z resmetiromom, ki so prejeli priporočeni odmerek (80 mg ali 100 mg), je bilo 440 (25 %) starih 65 let ali več in 54 (3 %) starih 75 let ali več. Pri starejših bolnikih, starih 65 let ali več, so bile stopnje prekinitve zdravljenja pri zdravlilu MAESTRO-NASH višje pri odmerku 100 mg kot 80 mg.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v **Prilogi V**.

4.9. Preveliko odmerjanje

V kliničnih študijah pri zdravih osebah je največji preskušeni odmerek resmetiroma znašal 200 mg enkrat na dan do 14 dni, brez poročil o dodatnih neželenih učinkih.

V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika spremljati glede znakov ali simptomov neželenih učinkov (glejte poglavje 4.8) in po potrebi nuditi podporno oskrbo.

Zaradi visoke vezave na beljakovine je malo verjetno, da bi se zdravilo odstranilo s hemodializo (glejte poglavje 5.2).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1. Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za bolezni žolča in jeter, zdravila za bolezni jeter, oznaka ATC: A05BA11.

Mehanizem delovanja

Resmetirom je delni agonist tiroidnega receptorja beta (THR- β - thyroid hormone receptor beta), ki deluje na jetra. V funkcijskem preskusu *in vitro* za aktivacijo THR- β je resmetirom sprožil 83,8 % največjega odziva v primerjavi s trijodotironinom (T3), pri čemer je bila EC₅₀ 0,21 μ M. Isti

funkcionalni preskus za agonizem na tiroidnem receptorju alfa (THR- α) je pokazal 48,6-odstotno učinkovitost za resmetirom v primerjavi s T3, pri čemer je bila EC₅₀ 3,74 μ M. THR- β je prevladujoča oblika THR v jetrih. Stimulacija THR- β v jetrih izboljša mitohondrijsko delovanje in presnovo lipidov ter poveča β -oksidacijo maščobnih kislin, s čimer zmanjša lipotoksično jetrno maščobo, vnetje in fibrozo jeter. Agonizem resmetiroma na tiroidnem receptorju beta z delovanjem, usmerjenim na jetra, je zlasti pomemben pri zdravljenju MASH in povzroča minimalno neciljno aktivnost na THR- α v tkivih, kot sta srce in kost.

Farmakodinamični učinki

Vsebnost maščobe v jetrih

Resmetirom zmanjšuje vsebnost maščob v jetrih, izmerjeno z magnetnoresonanim slikanjem značilnega spektra (MRI-PDFF – magnetic resonance imaging-proton density fat fraction) ali s FibroScan meritvijo CAP (controlled attenuation parameter)). Zmanjšanje vsebnosti maščobe v jetrih z MRI-PDFF so opazili po 16 (prva ocena) in 52 tednih zdravljenja. S CAP so zmanjšanje vsebnosti maščob v jetrih opazili po 52 tednih zdravljenja.

Znižanje ravni lipidov

Resmetirom znižuje raven holesterola v lipoproteinih nizke gostote (LDL) v krvi, apolipoproteina B, lipoproteina (a) in trigliceridov. Znižanje vrednosti vseh opazovanih dogodkov v zvezi z lipidi so prvič opazili po štirih tednih (prva ocena), ohranilo pa se je tudi po 24 tednih in do 52 tednov zdravljenja.

Prohormon FT4

Pri prvi oceni po 4 tednih zdravljenja so opazili znižane koncentracije prohormona FT4. Med zdravljenjem so opazili podobno znižanje ravni FT4.

Vezavni globulin za spolne hormone (SHBG)

Resmetirom je zvišal koncentracije vezavnega globulina za spolne hormone (SHBG – sex hormone binding globulin), pri prvi oceni po 4 tednih zdravljenja in ob daljšem trajanju zdravljenja; do 52. tedna se je glede na izhodišče SHBG zvišal za 145 % (95-odstotni IZ: 128, 160 %) pri 80 mg, za 205 % (95-odstotni IZ: 182, 229 %) pri 100 mg in za -0,4 % (95-odstotni IZ: -4, 2 %) pri placebo. Z zvišanjem ravni SHBG niso bili povezani nobeni znani neželeni učinki.

Elektrofiziologija srca

Pri odmerku 200 mg, ki so ga dajali 7 dni, resmetirom v študiji pri zdravih preiskovancih ni podaljšal intervala QT, intervala PR, intervala QRS ali spremenil srčnega utripa.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost resmetiroma so proučevali v multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani klinični študiji pri bolnikih z MASH z jetrno fibrozo (MAESTRO-NASH). Del študije MAESTRO-NASH za rezultate po 54 mesecih še vedno poteka. Dvojni primarni opazovani dogodki 52-tedenske analize so bili učinki resmetiroma v primerjavi s placebom, ki so se nanašali na: 1) odstotek bolnikov z izginotjem NASH (nabreklost celic 0, vnetje 0,1), povezano z vsaj dvotočkovnim zmanjšanjem ocene aktivnosti NAFLD (NAS – NAFLD Activity Score) in brez poslabšanja fibroze z biopsijo jeter, ter (2) histološko izboljšanje od izhodišča, dokazano z vsaj enotočkovnim izboljšanjem fibroze (po sistemu klinične raziskovalne mreže [CRN – Clinical Research Network] za NASH) pri biopsiji jeter brez poslabšanja NAS (skupno tri komponente NAS: nabreklost celic, vnetje in steatoza).

V študijo MAESTRO-NASH so bili vključeni bolniki z presnovnimi dejavniki tveganja, ki so imeli izhodiščno ali nedavno biopsijo jeter, pri kateri je bil NASH izražen z vrednostjo NAS vsaj 4 in stopnjo fibroze 2 ali 3.

V oceno po 52 tednih je bilo vključenih 917 bolnikov s fibrozo F2 ali F3, ki so poleg svetovanja o življenjskem slogu glede diete in telesne vadbe prejeli resmetirom 80 mg (n = 306), resmetirom

100 mg (n = 308) ali placebo (n = 303) enkrat na dan. Bolniki so prejeli stabilne odmerke zdravil za zdravljenje sladkorne bolezni, dislipidemije in hipertenzije. Bolniki so bili stratificirani glede na izhodiščno stanje sladkorne bolezni tipa 2 (prisotna/odsotna) in stopnjo fibroze.

Demografski podatki in osnovne značilnosti bolezni so bili med skupinami zdravljenja uravnoteženi. Povprečna (SD) starost ob izhodišču je bila 57 (11) let. 25 % bolnikov je bilo starejših od 65 let, 2 % bolnikov pa je bilo starih 75 let ali več. Celokupno je bilo 56 % žensk, 21 % latinoameriške etnične pripadnosti, 89 % pripadnikov bele rase, 3 % drugih ras, 3 % azijske in 2 % črne rase. Povprečna vrednost ITM je bila 36 (7), povprečna telesna masa pa 101 (23) kg. Značilnosti osnovne bolezni in sočasnih bolezni so prikazane v preglednici 2.

Preglednica 2: Značilnosti osnovne bolezni in sočasnih bolezni pri bolnikih s F2 in F3, vključenih v študijo MAESTRO-NASH

	Skupaj (N = 917)
Sladkorna bolezen tipa 2, n (%)	614 (67)
Hipertenzija, n (%)	715 (78)
Dislipidemija, n (%)	652 (71)
Uporaba statinov, n (%)	441 (48)
Uporaba tiroksina, n (%)	124 (14)
FibroScan VCTE (kPa), mediana (Q1, Q3)	12 (10; 15)
Fibroscan CAP (dB/m), mediana (Q1, Q3)	350 (321; 378)
MRI-PDFF (%), mediana (Q1, Q3)	17 (13; 22)
Stopnja fibroze	
F2, n (%)	319 (35)
F3, n (%)	583 (64)
NAS pri presejanju ≥ 5 , n (%)	770 (84)
Ocena ELF (n = 905), mediana (Q1, Q3)	9,7 (9,2; 10,4)
Indeks Fib-4 (n = 915), mediana (Q1, Q3)	1,3 (1,0; 1,8)

Opomba: Bolniki, ki so bili ob začetnem ocenjevanju ponovno ovrednoteni kot skupina F4, so bili za namene stratifikacije in analize upoštevani kot F3 ter so vključeni v podatke za skupino F3.

Odmerka 80 in 100 mg resmetiroma sta dosegla cilj za oba primarna opazovana dogodka s statistično pomembnim izboljšanjem v primerjavi s placebom glede izginotja NASH in izboljšanja fibroze (za eno stopnjo) (preglednica 3). Intervali zaupanja za druge opazovane dogodke niso bili nadzorovani za večkratne določitve. Izginotje NASH in izboljšanje fibroze sta bila skladna ne glede na starost, spol, status sladkorne bolezni in izhodiščno stopnjo fibroze. Izginotje NASH in izboljšanje fibroze (kombinirano) ter zmanjšanje fibroze za dve stopnji se je prav tako izboljšalo z obema odmerkoma resmetiroma v primerjavi s placebom.

Preglednica 3: Vpliv resmetiroma pri bolnikih v skupinah F2/F3 po 52 tednih na primarne opazovane dogodke biopsije jeter v študiji MAESTRO-NASH

Opazovani dogodek 52. teden	Resmetirom 80 mg (N = 300)	Resmetirom 100 mg (N = 306)	Placebo (N = 300)
Izginotje NASH (%)	26	30	10
Razlika v % v primerjavi s placebom (95-odstotni IZ)	16 (11; 22)	21 (15; 26)	
Vrednost p	< 0,0001	< 0,0001	
Izboljšanje fibroze (%)	27	29	17
Razlika v % v primerjavi s placebom (95-	9 (4; 15)	12 (6; 18)	

odstotni IZ)			
Vrednost p	0,0017	< 0,0001	

Opomba: Manjkajoči podatki so bili štet kot neodzivni bolniki. Poleg tega je bilo izključenih 11 bolnikov, pri katerih so bile biopsije zaradi težav, povezanih s covidom, odložene izven časovnega okvirja za analizo.

V 12. tednu so opazili znižanje vrednosti jetrnih encimov pri bolnikih, zdravljenih z resmetiromom, glede na izhodišče v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s placebo, in te so v enem letu še naprej upadale (preglednica 4).

Preglednica 4: Povprečna odstotna sprememba jetrnih encimov od izhodišča do 48. tedna pri bolnikih v skupinah F2–F3 – ANCOVA z večkratno imputacijo na podlagi placeba (-CR) (52. teden, modificirana populacija z namenom zdravljenja – F2/F3)

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

ANCOVA = analiza kovariance; % CFB = odstotna sprememba glede na izhodišče (percent change from baseline); IZ = interval zaupanja ;CR = referenčna vrednost (copy reference)

Opomba: n = število bolnikov, uporabljenih za izračun LSM po imputaciji (imputacija ni bila opravljena pri bolnikih brez izhodiščnih podatkov).

Opomba: Bolniki, ki so bili ob vključitvi v študijo ocenjeni kot F3, a so bili ob začetnem ocenjevanju (baseline) s strani enega od patologov ponovno ovrednoteni kot F4, so vključeni v to analizo.

% CFB = odstotna sprememba od izhodišča

Pri številnih bioloških označevalcih NASH so pri bolnikih s povišanimi izhodiščnimi vrednostmi v skupini z resmetiromom opazili večje izboljšanje od izhodiščne vrednosti do 52. tedna v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s placebo, vključno z oceno CK-18, ELF, PIIINP, TIMP-1 in hialuronsko kislino (HA).

Rezultati opazovanih dogodkov slikanja so na splošno pokazali podporo primarnemu vrednotenju, kot je prikazano v spodnji preglednici (Preglednica 5).

Preglednica 5: Povprečna sprememba od izhodišča za opazovane dogodke slikanja v 52. tednu pri bolnikih s F2/F3 – ANCOVA z večkratno imputacijo na podlagi placeba (CR) (52. teden, modificirana populacija z namenom zdravljenja – F2/F3)

Kazalnik	Resmetirom 80 mg	Resmetirom 100 mg	Placebo
n =	294	299	290
Fibroscan VCTE (kPa) (CFB) V primerjavi s placebo (95-odstotni IZ)	-2,3 -0,82 (-1,7; 0,01)	-3,0 -1,5 (-2,4; -0,7)	-1,5
n =	291	298	289
Fibroscan CAP (dB/m) (CFB)	-36,0	-37,1	-15,0

V primerjavi s placebom (95-odstotni IZ)	-21,0 (-30,5; -11,6)	-22,2 (-31,4; -12,9)	
--	----------------------	----------------------	--

ANCOVA = analiza kovariance; CFB = sprememba glede na izhodišče; IZ = interval zaupanja; CR = referenčna vrednost
Opomba: n = število bolnikov, uporabljenih za izračun LSM po imputaciji (imputacija ni bila opravljena pri bolnikih brez izhodiščnih podatkov).

Opomba: Bolniki, ki so bili ob vključitvi v študijo ocenjeni kot F3, a so bili ob začetnem ocenjevanju (baseline) s strani enega od patologov ponovno ovrednoteni kot F4, so vključeni v to analizo.

Resmetirom je v večji meri kot placebo znižal ravni lipidov in lipoproteinskih delcev (preglednica 6). V 24. tednu je resmetirom pomembno znižal ravni holesterola LDL, ki je ključni sekundarni cilj študije MAESTRO-NASH pri obeh proučevanih odmerkih.

Preglednica 6: Povprečna odstotna sprememba LDL-C od izhodišča do 52. tedna pri bolnikih v skupini F2/F3

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

Opomba: N temelji na skupno 917 bolnikih, od katerih se odšteje en bolnik iz skupine, ki je prejela resmetirom 80 mg, in ki ni imel izhodiščne vrednosti LDL-C.

Opomba: Manjkajoči podatki, pripisani z večkratno imputacijo na podlagi placeba (CR)

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z resmetiromom za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri zdravljenju s presnovnimi motnjami povezanega steatohepatitisa (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Pogojno dovoljenje za promet

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu. Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

5.2. Farmakokinetične lastnosti

Z enkratnimi dnevnimi odmerki se stanje dinamičnega ravnovesja običajno doseže v 3 do 6 dneh po začetku odmerjanja. Izpostavljenost v stanju dinamičnega ravnovesja se med odmerkom 40 mg (0,5-kratnik najmanjšega odobrenega priporočenega odmerka) in 100 mg povečuje sorazmerno z odmerkom. Med odmerkoma 100 mg in 200 mg (2-kratnik največjega odobrenega priporočenega odmerka) se izpostavljenost v stanju dinamičnega ravnovesja poveča za približno 5,6-krat. Izpostavljenost resmetiromu se je po odmerjanju enkrat na dan povečala za 1,5 do 3-krat, vendar se presnovek MGL-3623 ne kopiči. Ocenjena sistemska izpostavljenost resmetiromu v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih s MASH, izpeljana iz modeliranja v populacijski farmakokinetiki, je povzeta v preglednici 7 v nadaljevanju. Izpostavljenost resmetiromu je pri bolnikih s fibrozo stopnje F2 in fibrozo stopnje F3 podobna.

Preglednica 7: Ocenjena sistemska izpostavljenost resmetiroma v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih s MASH s fibrozo (F2 in F3)

	Resmetirom 80 mg Povprečje (CV %)	Resmetirom 100 mg Povprečje (CV %)
--	---	--

$C_{\max,ss}$ (ng/ml)	773 (45,4)	953 (46,1)
Vrednosti $AUC_{\tau,ss}$ s (ng*h/ml)	5780 (66,1)	7740 (71,8)

Absorpcija

Mediana časa do največje koncentracije v plazmi ($T_{\max}$) je približno 4 ure po večkratnih dnevnih odmerkih resmetiroma 80 mg ali 100 mg.

Učinek hrane

Sočasna uporaba z obrokom z visoko vsebnostjo maščob (približno 150, 250 in 500–600 kalorij iz beljakovin, ogljikovih hidratov in maščob) ni imela klinično pomembnega učinka na peroralno biološko uporabnost resmetiroma. Sočasno dajanje hrane je povzročilo 33-odstotno znižanje vrednosti $C_{\max}$, 11-odstotno znižanje vrednosti AUC ter zakasnitev mediane vrednosti $T_{\max}$ za približno 2 uri v primerjavi z stanjem na tešče.

Porazdelitev

Navidezni volumen porazdelitve resmetiroma v stanju dinamičnega ravnovesja (V_d/F) je močno povezan s telesno maso. Na podlagi populacijske farmakokinetične analize je bila pri bolnikih z MASH s stopnjo fibroze F2/F3 in mediano telesne mase 99 kg mediana V_d/F v stanju dinamičnega ravnovesja 62,8 l. Resmetirom je v plazmi v več kot 99 % vezan na beljakovine.

Biotransformacija

Študije *in vitro* so pokazale, da se resmetirom delno presnavlja s CYP2C8 in je substrat prenašalcev, vključno z OATP1B1, OATP1B3 in BCRP.

Resmetirom ima dva glavna presnovka: oksalno kislino in MGL-3623. MGL-3623 je na THR- β približno 30-krat manj potenten kot resmetirom. MGL-3623 je predstavljal približno 16 %, oksalna kislina pa približno 15 % skupne AUC v plazmi v študiji masne bilance s peroralnimi ponavljajočimi odmerki, v kateri so uporabili odmerek 100 mg raztopine resmetiroma. Pri večkratnem odmerjanju resmetiroma se MGL-3623 ne kopiči.

Izločanje

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize pri bolnikih z MASH s stopnjo fibroze F2/F3 je mediana končnega razpolovnega časa resmetiroma v plazmi ($t_{1/2}$) 4,5 ure. Povprečni navidezni očistek (CL/F) v stanju dinamičnega ravnovesja je 18,6 l/h (CV%: 64,4).

Posebne populacije

Okvara jeter

Pri bolnikih z dekompenzirano cirozo se je treba izogibati uporabi resmetiroma. Zmerna ali huda okvara jeter (razred B ali C po Child-Pughovi lestvici) poveča $C_{\max}$ in AUC, kar lahko poveča tveganje za neželene učinke.

Porazdelitev resmetiroma in njegovega presnovka so primerjali pri bolnikih brez MASH z okvaro jeter (blago [N = 10], zmerno [N = 10] in hudo [N = 3], po Child-Pughovi lestvici), in pri preiskovancih z normalnim delovanjem jeter (n = 8) po večkratnem odmerjanju 80 mg resmetiroma 6 dni.

V primerjavi z osebami z normalnim delovanjem jeter je bilo po ponavljajočih odmerkih 80 mg v trajanju 6 dni razmerje geometrijskega povprečja AUC za resmetirom 115 %, 303 % oziroma 2350 % pri bolnikih z blago, zmerno oziroma hudo okvaro jeter. Odstotno razmerje geometrijskih povprečij za $C_{\max}$ je bilo 133 %, 196 % oziroma 919 % (glejte poglavje 4.2).

Porazdelitev resmetiroma in njegovega presnovka so primerjali pri bolnikih z MASH, pri čemer je bila po ponavljajočih odmerkih 100 mg resmetiroma 6 dni kategoriziran MASH s cirozo z blago okvaro jeter (razred A po Child-Pughovi lestvici) in MASH brez ciroze. Pri bolnikih z MASH s cirozo z blago okvaro jeter (razred A po Child-Pughovi lestvici) se farmakokinetična porazdelitev resmetiroma ni spremenila v primerjavi z bolniki z MASH brez ciroze. Pri bolnikih z blago okvaro jeter (ciroza stopnje A po Child-Pughovi lestvici) odmerka ni treba prilagajati.

Varnost in učinkovitost resmetiroma nista bili dokazani pri bolnikih z MASH s prisotno cirozo.

Okvara ledvic

Farmakokinetiko resmetiroma in njegovega presnovka MGL-3623 so ocenjevali pri osebah z blago, zmerno in hudo okvaro ledvic. Izločanje skozi ledvice je manj pomembna pot izločanja. Pri osebah z blago in zmerno okvaro ledvic je bila izpostavljenost resmetiromu primerljiva z izpostavljenostjo pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic in ni bila klinično pomembna. Pri osebah s hudo okvaro ledvic ($eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) je ponavljajoče se odmerjanje povzročilo približno 1,5-kratno povečanje AUC in 1,3-kratno povečanje C_{max} resmetiroma v primerjavi z ustreznimi zdravimi kontrolnimi osebami. Izpostavljenost presnovku MGL-3623 se je povečala v manjši meri. Ta zvišanja so ostala znotraj variabilnosti, ki so jo opazili pri splošni populaciji pri priporočenem odmerku. Pomembno je, da opažene spremembe izpostavljenosti niso bile povezane s klinično pomembnimi spremembami farmakodinamičnih označevalcev (vključno s ščitničnimi hormoni, lipidi in SHBG) ali varnostnimi signali. Zato pri bolnikih z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 4.2).

Druge posebne populacije

Starost (< 65 let in ≥ 65 let), spol ali rasa niso vplivali na farmakokinetiko resmetiroma. Učinki etnične pripadnosti niso bili ocenjeni.

Rezultati populacijskega farmakokinetičnega modela kažejo hitrejši očistek resmetiroma pri bolnikih z večjo telesno maso (glejte poglavje 4.2). Na modelu odziva na izpostavljenost resmetiromu razen telesne mase niso ugotovili drugih parametrov, ki bi vplivali na parametre učinkovitosti.

5.3. Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih ali genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Kancerogenost

V dveletni študiji na miših CD-1 je resmetirom v maternici povzročil leiomiom ali leiomiosarkom pri odmerku 100 mg/kg/dan (51-kratnik največjega priporočenega odmerka glede na AUC). Pri mišjih samicah pri odmerkih do 30 mg/kg/dan (14-kratnik največjega priporočenega odmerka glede na AUC) ali pri mišjih samcih pri odmerkih do 100 mg/kg/dan (35-kratnik največjega priporočenega odmerka glede na AUC) niso opazili tumorogenih učinkov.

V dveletni študiji na podganah Sprague-Dawley je resmetirom povzročil benigne fibroadenome v mlečni žlezi pri samcih pri odmerku 30 mg/kg/dan (6,5-kratnik največjega priporočenega odmerka glede na AUC). Pri podganjih samcih pri odmerkih do 6 mg/kg/dan (3,7-kratnik največjega priporočenega odmerka glede na AUC) ali pri podganjih samicah pri odmerkih do 30 mg/kg/dan (3,4-kratnik največjega priporočenega odmerka glede na AUC) niso opazili tumorogenih učinkov.

Vpliv na plodnost, razmnoževanje in razvoj

V študiji plodnosti in zgodnjega embrionalnega razvoja na podganjih samcih in samicah niso opazili neželenih učinkov na plodnost samcev ali samic, reproduktivne organe, reproduktivno funkcijo ali zgodnji embrionalni razvoj pri peroralnih odmerkih do 30 mg/kg/dan (6,9 oziroma 2,6-kratnik največjega priporočenega odmerka glede na AUC pri samcih in samicah).

Pri brejih podganah, ki so se peroralno dobivale odmerke do 100 mg/kg/dan (21-kratnik največjega priporočenega odmerka glede na AUC), ali pri brejih samicah kuncev, ki so se v obdobju organogeneze peroralno dobivale odmerke do 30 mg/kg/dan (2,8-kratnik največjega priporočenega odmerka glede na AUC), niso opazili učinkov na razvoj zarodka in ploda.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1. Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza
manitol
premreženi natrijev karmelozat
koloidni brezvodni silicijev dioksid
magnezijev stearat

Obloga tablete

Rezdiffra 60 mg filmsko obložene tablete

polivinilalkohol
titanov dioksid (E171)
makrogol
smukec

Rezdiffra 80 mg filmsko obložene tablete

polivinilalkohol
titanov dioksid (E171)
makrogol
smukec
rumeni železov oksid (E172)

Rezdiffra 100 mg filmsko obložene tablete

polivinilalkohol
titanov dioksid (E171)
makrogol
smukec
rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)

6.2. Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3. Rok uporabnosti

3 leta.

6.4. Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5. Vrsta ovojnine in vsebina

Filmsko obložene tablete Rezdiffra so na voljo v pretisnih omotih iz PVC/PCTFE s prekrivno folijo iz aluminija.

Velikost pakiranja: 28 filmsko obloženih tablet.

6.6. Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Dublin
D06 H685
Irska

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 18. avgust 2025

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVJE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA E.**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVJE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve za predložitev redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za to zdravilo so določene v členu 9 Uredbe (ES) št. 507/2006, imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v skladu s tem poročila PSUR predložiti vsakih šest mesecev.

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI
POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Ker gre za pogojno dovoljenje za promet z zdravilom in ob upoštevanju člena 14-a Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Za potrditev učinkovitosti in varnosti resmetiroma pri odraslih s steatohepatitisom, povezanim s presnovno motnjo (MASH), brez prisotne ciroze, z zmerno do napredovalo fibrozo jeter (stopnjo F2 do F3) mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti končne rezultate dvojno slepe, randomizirane, s placebom nadzorovane študije MGL-3196-11 (MAESTRO-NASH) III. faze.	31. marec 2029
Za potrditev učinkovitosti in varnosti resmetiroma pri odraslih z steatohepatitisom, povezanim s presnovno motnjo (MASH), brez prisotne ciroze, z zmerno do napredovalo fibrozo jeter (stopnjo F2 do F3) mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti končne rezultate dvojno slepe, randomizirane, s placebom nadzorovane študije MGL-3196-19 (MAESTRO-NASH IZIDI) III. faze.	31. marec 2028

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Rezdiffra 60 mg filmsko obložene tablete
resmetirom

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 60 mg resmetiroma.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta
28 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Dublin
D06 H685
Irska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET

EU/1/25/1962/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Rezdiffra 60 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Rezdiffra 60 mg filmsko obložene tablete
resmetirom

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Rezdiffra 80 mg filmsko obložene tablete
resmetirom

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 80 mg resmetiroma.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta
28 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Dublin
D06 H685
Irska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET

EU/1/25/1962/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Rezdiffra 80 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Rezdiffra 80 mg filmsko obložene tablete
resmetirom

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Rezdiffra 100 mg filmsko obložene tablete
resmetirom

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg resmetiroma.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta
28 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Dublin
D06 H685
Irska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET

EU/1/25/1962/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Rezdiffra 100 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Rezdiffra 100 mg filmsko obložene tablete
resmetirom

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Rezdiffra 60 mg filmsko obložene tablete
Rezdiffra 80 mg filmsko obložene tablete
Rezdiffra 100 mg filmsko obložene tablete
resmetirom

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Rezdiffra in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Rezdiffra
3. Kako jemati zdravilo Rezdiffra
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Rezdiffra
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Rezdiffra in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Rezdiffra vsebuje učinkovino resmetirom.

Rezdiffra je zdravilo, ki se uporablja pri odraslih za zdravljenje steatohepatitisa, povezanega s presnovno motnjo (MASH – metabolic dysfunction-associated steatohepatitis). MASH je bolezen jeter, pri kateri se maščoba kopiči v jetrih, kar lahko povzroči vnetje in poškodbe jetrnih celic. Zdravilo Rezdiffra se uporablja pri odraslih, ki se jim je pojavilo vnetje in poškodbe celic, kar je povzročilo zmerno brazgotinjenje (fibroza stopnje 2) ali znatno brazgotinjenje (fibroza stopnje 3).

Učinkovina v zdravilu Rezdiffra, resmetirom, deluje tako, da se veže na beljakovino, imenovano tiroidni receptor beta (THR- β – thyroid hormone receptor beta), in jo aktivira v vrsti jetrnih celic, imenovanih hepatociti. Pri bolnikih s MASH receptor THR- β deluje manj. Resmetirom z aktiviranjem THR- β v jetrih poveča razgradnjo maščobe. S tem se zmanjša količina maščobe, shranjene v jetrih, kar lahko pripomore k zmanjšanju vnetja in fibroze ter izboljšanju delovanja jeter.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Rezdiffra

Ne jemljite zdravila Rezdiffra

- če ste alergični na resmetirom ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Rezdiffra se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Zdravnika še zlasti obvestite, če:

- imate druge težave z jetri, kot je okužba jeter, vključno z virusnim hepatitisom (vnetjem jeter, ki ga povzroča virusna okužba), ali katero koli bolezen jeter, ki prizadene imunski sistem (naravni obrambni mehanizem telesa), To vključuje avtoimunski hepatitis (vnetje jeter, ki ga povzroči imunski sistem, ki napada lastne celice telesa) in primarni biliarni holangitis (okvara jeter, ki nastane, ker imunski sistem napade žolčevode, tj. cevke, ki prenašajo žolč iz jeter),
- pijete alkoholne pijače ali če imate okvaro jeter zaradi pitja alkohola,
- imate težave z žolčnikom, vključno z žolčnimi kamni (majhnimi kamni, običajno iz holesterola, ki se tvorijo v žolčniku).

Otroci in mladostniki

Tega zdravila ne smete dajati otrokom in mladostnikom, mlajšim od 18 let. Ni znano, ali je zdravilo Rezdiffra zanje varno in učinkovito.

Druga zdravila in zdravilo Rezdiffra

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete katero od naslednjih zdravil, ker lahko ta zdravila zvišajo raven zdravila Rezdiffra v vašem telesu, kar lahko poveča tveganje za neželene učinke pri uporabi zdravila Rezdiffra:

- *klopidogrel* (za zmanjšanje strjevanja krvi),
- *deferasiroks* (za odstranjevanje odvečnega železa iz telesa),
- *gemfibrozil* (za zmanjšanje vsebnosti maščob v krvi),
- *teriflunomid* (za zdravljenje multiple skleroze).

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete katero od naslednjih zdravil, ker lahko zdravilo Rezdiffra zviša ravni teh zdravil v telesu, kar lahko poveča tveganje za neželene učinke, povezane s temi zdravili:

- *atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin* (skupina zdravil, imenovanih statini, za zniževanje ravni holesterola);
- *pioglitazon* (ali druge tako imenovane substrate CYP2C8, posebne skupine zdravil za zdravljenje sladkorne bolezni).

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Zdravila Rezdiffra niso proučevali pri nosečnicah. Zdravilo Rezdiffra ni priporočljivo za uporabo med nosečnostjo.

Ni znano, ali se lahko resmetiron izloča v materino mleko in vpliva na otroka. Zdravnik vam bo pomagal pri odločitvi, ali prenehate dojit ali se izognite zdravljenju z zdravilom Rezdiffra, pri čemer bo upošteval prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravila Rezdiffra za mater.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

To zdravilo nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Zdravilo Rezdiffra vsebuje natrij

Ena tableta tega zdravila vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg), kar v bistvu pomeni, da je „brez natrija“.

3. Kako jemati zdravilo Rezdiffra

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Koliko zdravila vzeti

Zdravilo Rezdiffra je na voljo v obliki tablet, ki se lahko zaužijejo s hrano ali brez nje. Odmerek zdravila Rezdiffra je odvisen od vaše telesne mase. Za bolnike, ki tehtajo:

- manj kot 100 kg je priporočeni odmerek 80 mg enkrat na dan.
- 100 kg ali več je priporočeni odmerek 100 mg enkrat na dan.

Zdravnik lahko odmerek prilagodi glede na delovanje vaših jeter in glede na to, ali jemljete določena zdravila (glejte poglavje „Druga zdravila in zdravilo Rezdiffra“).

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Rezdiffra, kot bi smeli

Če ste vzeli ali mislite, da ste vzeli preveč zdravila Rezdiffra, to povejte zdravniku.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Rezdiffra

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Naslednji odmerek vzemite ob običajnem času.

Če ste prenehali jemati zdravilo Rezdiffra

Ne prenehajte jemati zdravila Rezdiffra, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Ko začnete jemati zdravilo Rezdiffra, se lahko pojavita siljenje na bruhanje in driska. Ti neželeni učinki so običajno blagi in pogosto izzvenijo v manj kot 3 tednih. Če te težave ne izzvenijo v 3 tednih ali če se poslabšajo, se posvetujte z zdravnikom.

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- driska,
- siljenje na bruhanje (navzea),

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- srbenje (pruritus)

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- bruhanje,
- bolečine v trebuhu,
- zaprtje,
- izpuščaj,
- omotica.

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1 000 bolnikov):

- vnetje trebušne slinavke zaradi zapore (obstruktivni pankreatitis),
- žolčni kamni (holelitiaza),
- vnetje žolčnika (holecistitis) ali težave s trebušno slinavko ali žolčevodom,
- srbeč izpuščaj (urtikarija).

Neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- nenormalni izvidi preiskav delovanja jeter (hepatotoksičnost)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Rezdiffra

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake „EXP“. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan v navedenem mesecu.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Rezdiffra

- Učinkovina je resmetirom.
Ena filmsko obložena tableta vsebuje:
 - Rezdiffra 60 mg: 60 mg resmetiroma.
 - Rezdiffra 80 mg: 80 mg resmetiroma.

- Rezdiffra 100 mg: 100 mg resmetiroma.
- Druge sestavine zdravila so:
 - *Jedro tablete*: mikrokristalna celuloza, manitol, premreženi natrijev karmelozat (glejte poglavje 2 „Rezdiffra vsebuje natrij“), koloidni brezvodni silicijev dioksid, magnezijev stearat.
 - *Filmska obloga tablete*: polivinilalkohol, titanov dioksid (E171), makrogol, smukec.
 - Zdravilo Rezdiffra 80 mg filmsko obložene tablete vsebuje tudi rumeni železov oksid (E172).
 - Zdravilo Rezdiffra 100 mg filmsko obložene tablete vsebuje tudi rumeni železov oksid (E172) in rdeči železov oksid (E172).

Izgled zdravila Rezdiffra in vsebina pakiranja

Rezdiffra 60 mg filmsko obložene tablete so bele, 6,4 mm x 12,2 mm ovalne filmsko obložene tablete z oznako „P60“ na eni strani in brez oznake na drugi strani.

Rezdiffra 80 mg filmsko obložene tablete so rumene, 7,1 mm x 13,5 mm ovalne filmsko obložene tablete z oznako „P80“ na eni strani in brez oznake na drugi strani.

Rezdiffra 100 mg filmsko obložene tablete so bež do svetlo rožnate barve, 7,6 mm x 14,6 mm ovalne filmsko obložene tablete z oznako „P100“ na eni strani in brez oznake na drugi strani.

Filmsko obložene tablete Rezdiffra so pakirane v pretisnih omotih iz PVC/PCTFE s prekrivno folijo iz aluminija.

Velikost pakiranja

28 filmsko obloženih tablet

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Dublin
D06 H685
Irska

Proizvajalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“ To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu. Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o tem zdravilu in posodobila navodilo za uporabo, če bo potrebno.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.