

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar REZDIFFRA de manera segura y eficaz. Consulta la Información de Prescripción completa de REZDIFFRA.

REZDIFFRA (resmetirom) comprimidos, para uso oral Aprobación inicial en los EE. UU.: 2024

INDICACIONES Y USO

REZDIFFRA es un agonista beta del receptor de la hormona tiroidea (THR-beta) indicado junto con dieta y ejercicio para el tratamiento de adultos con esteatohepatitis no alcohólica (NASH, por sus siglas en inglés) no cirrótica con fibrosis hepática de moderada a avanzada (que concuerda con fibrosis en etapa F2 a F3).

Esta indicación se autoriza bajo una aprobación acelerada basada en la mejora de la NASH y la fibrosis. La continuación de la aprobación para esta indicación puede estar supeditada a la verificación y descripción del beneficio clínico en ensayos confirmatorios. (1)

Limitaciones de uso

Evitar el uso de REZDIFFRA en pacientes con cirrosis descompensada. (1)

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

- La dosis recomendada de REZDIFFRA se basa en el peso corporal real. Para pacientes que pesan:
 - <100 kg, la dosis recomendada es de 80 mg por vía oral una vez al día.
 - ≥100 kg, la dosis recomendada es de 100 mg por vía oral una vez al día. Administrar REZDIFFRA con o sin alimentos. (2.1)
- Consulta la Información de Prescripción completa para conocer las modificaciones de la dosis de REZDIFFRA con el uso concomitante de inhibidores moderados de CYP2C8. (2.2)

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Comprimidos: 60 mg, 80 mg y 100 mg (3)

CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Hepatotoxicidad:** Monitorear a los pacientes durante el tratamiento con REZDIFFRA para detectar elevaciones en las pruebas hepáticas y detectar la aparición de reacciones adversas relacionadas con el hígado. Suspender REZDIFFRA y continuar monitoreando al paciente si se sospecha hepatotoxicidad. (5.1)

- Reacciones adversas relacionadas con la vesícula biliar:** Se observó colelitiasis y colecistitis con mayor frecuencia en pacientes tratados con REZDIFFRA. Si se sospecha colelitiasis, se indican estudios de diagnóstico de la vesícula biliar y un seguimiento clínico apropiado. Si se sospecha un evento de vesícula biliar agudo, como colecistitis aguda, interrumpir el tratamiento con REZDIFFRA hasta que se resuelva el evento. (5.2)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes con REZDIFFRA (informadas en al menos el 5 % de los pacientes y más en comparación con el placebo) son las siguientes: diarrea, náuseas, prurito, vómitos, estreñimiento, dolor abdominal y mareos. (6.1)

Para informar **SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS**, comunicarse con Madrigal Pharmaceuticals, Inc. llamando al 1-800-905-0324 o con la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) al 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/medwatch.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Inhibidores potentes o moderados de CYP2C8:** No se recomienda el uso concomitante (inhibidor potente [p. ej., gemfibrozilo]; o reducir la dosis de REZDIFFRA (inhibidor moderado [p. ej., clopidogrel]). (2.2, 7.1)
- Inhibidores de OATP1B1 y OATP1B3:** No se recomienda el uso concomitante con inhibidores de polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP, por sus siglas en inglés) (p. ej., ciclosporina). (7.1)
- Atorvastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina:** Limitar la dosis diaria de la estatina según lo recomendado. (5.3, 7.2)
- Sustratos de CYP2C8:** Monitorear a los pacientes con más frecuencia para detectar reacciones adversas relacionadas con sustratos. (7.2)

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Insuficiencia hepática: Evitar el uso de REZDIFFRA en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave (clase B o C de Child-Pugh). (8.7)

Consulta la sección 17 para ver la **INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE** y la **ficha técnica del paciente aprobada por la FDA**.

Revisado: 03/2024

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

1 INDICACIONES Y USO

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Dosis y administración recomendadas
- 2.2 Modificaciones de la dosis para los inhibidores de CYP2C8

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Hepatotoxicidad
- 5.2 Reacciones adversas relacionadas con la vesícula biliar
- 5.3 Interacción farmacológica con ciertas estatinas

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- 7.1 Efectos de otros fármacos en REZDIFFRA
- 7.2 Efectos de REZDIFFRA en otros fármacos

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo

- 8.2 Lactancia
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico
- 8.6 Insuficiencia renal
- 8.7 Insuficiencia hepática

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

* No se enumeran las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

REZDIFFRA está indicado junto con dieta y ejercicio para el tratamiento de adultos con esteatohepatitis no alcohólica (NASH) no cirrótica con fibrosis hepática de moderada a avanzada (que concuerda con fibrosis en etapa F2 a F3).

Esta indicación se autoriza bajo una aprobación acelerada basada en la mejora de la NASH y la fibrosis [*consulta Estudios clínicos (14)*]. La continuación de la aprobación para esta indicación puede estar supeditada a la verificación y descripción del beneficio clínico en ensayos confirmatorios.

Limitaciones de uso

Evitar el uso de REZDIFFRA en pacientes con cirrosis descompensada [*consulta Uso en poblaciones específicas (8.7), Farmacología clínica (12.3)*].

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Dosis y administración recomendadas

La dosis recomendada de REZDIFFRA se basa en el peso corporal real. Para pacientes que pesan:

- <100 kg, la dosis recomendada es de 80 mg por vía oral una vez al día.
- ≥100 kg, la dosis recomendada es de 100 mg por vía oral una vez al día.

Administrar REZDIFFRA con o sin alimentos [*consulta Farmacología clínica (12.3)*].

2.2 Modificaciones de la dosis para los inhibidores de CYP2C8

No se recomienda el uso concomitante de REZDIFFRA con inhibidores potentes de CYP2C8 (p. ej., gemfibrozilo) [*consulta Interacciones farmacológicas (7.1)*].

Si se usa REZDIFFRA de forma concomitante con un inhibidor moderado de CYP2C8 (p. ej., clopidogrel) [*consulta Interacciones farmacológicas (7.1)*], reducir la dosis de REZDIFFRA:

- <100 kg, reducir la dosis de REZDIFFRA a 60 mg una vez al día.
- ≥100 kg, reducir la dosis de REZDIFFRA a 80 mg una vez al día.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Comprimidos de REZDIFFRA:

- 60 mg: comprimidos recubiertos de color blanco, de forma ovalada, grabados en bajorrelieve con "P60" de un lado y lisos del otro lado.
- 80 mg: comprimidos recubiertos de color amarillo, de forma ovalada, grabados en bajorrelieve con "P80" de un lado y lisos del otro lado.
- 100 mg: comprimidos recubiertos de color beige a rosa, de forma ovalada, grabados en bajorrelieve con "P100" de un lado y lisos del otro lado.

4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Hepatotoxicidad

Se ha observado hepatotoxicidad con el uso de REZDIFFRA. Un paciente que tenía niveles normales de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y bilirrubina total (BT) al inicio y recibió REZDIFFRA 80 mg por día, presentó elevaciones considerables de los valores bioquímicos hepáticos que se resolvieron cuando se suspendió el tratamiento. Después de reiniciar el tratamiento con REZDIFFRA, el paciente tuvo elevaciones de ALT, AST y BT. Los valores máximos observados fueron 58 veces el límite superior de lo normal (ULN, por sus siglas en inglés) para ALT, 66 veces el ULN para AST, 15 veces el ULN para BT, sin aumento de la fosfatasa alcalina (ALP, por sus siglas en inglés). Las elevaciones en las enzimas hepáticas estuvieron acompañadas por elevaciones en los niveles de inmunoglobulina G, lo que sugirió hepatitis de tipo autoinmunitario inducida por fármacos (DI-ALH, por sus siglas en inglés). Las pruebas hepáticas regresaron a los valores iniciales después de la hospitalización y la suspensión de REZDIFFRA sin ninguna intervención terapéutica.

Monitorear a los pacientes durante el tratamiento con REZDIFFRA para detectar elevaciones en las pruebas hepáticas y detectar la aparición de reacciones adversas relacionadas con el hígado. Monitorear para detectar síntomas y signos de hepatotoxicidad (p. ej., fatiga, náuseas, vómitos, dolor o sensibilidad en el cuadrante superior derecho, ictericia, fiebre, sarpullido y/o eosinofilia [$>5\%$]). Si se sospecha hepatotoxicidad, suspender la administración de REZDIFFRA y continuar monitoreando al paciente. Si los valores de laboratorio regresan a los iniciales, sopesar los posibles riesgos con los beneficios de reiniciar REZDIFFRA. Si los valores de laboratorio no regresan a los iniciales, considerar la presencia de DI-ALH o enfermedad hepática autoinmune en la evaluación de las elevaciones en las pruebas hepáticas.

5.2 Reacciones adversas relacionadas con la vesícula biliar

En ensayos clínicos, se observó coleditiasis, colecistitis aguda y pancreatitis obstructiva (cálculos biliares) con más frecuencia en los pacientes tratados con REZDIFFRA que en los pacientes tratados con placebo. Si se sospecha coleditiasis, se indican estudios de diagnóstico de la vesícula biliar y un seguimiento clínico apropiado. Si se sospecha un evento de vesícula biliar agudo, interrumpir el tratamiento con REZDIFFRA hasta que se resuelva el evento [*consulta Reacciones adversas (6.1)*].

5.3 Interacción farmacológica con ciertas estatinas

Se observó un aumento en la exposición de atorvastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina cuando se administraron de forma concomitante con REZDIFFRA [*consulta Farmacología clínica (12.3)*], lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas relacionadas con estos fármacos. Se recomienda ajustar la dosis de ciertas estatinas [*consulta Interacciones farmacológicas (7.2)*]. Monitorear para detectar reacciones adversas relacionadas con las estatinas, incluidas, entre otras, elevaciones de las pruebas hepáticas, miopatía y rabdomiólisis.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otra parte de la ficha técnica:

- Hepatotoxicidad [*consulta Advertencias y precauciones (5.1)*]
- Reacciones adversas relacionadas con la vesícula biliar [*consulta Advertencias y precauciones (5.2)*]

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variadas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

La seguridad de REZDIFFRA se evaluó en dos ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, en los que se inscribieron un total de 2019 pacientes.

Ensayo 1

El ensayo 1 incluyó pacientes que tenían NASH no cirrótica con fibrosis en etapa F2 y F3 al momento de la elegibilidad (n = 888) [*consulta Estudios clínicos (14)*].

Reacciones adversas que provocaron suspensiones

Las tasas de incidencia ajustadas por exposición (EAIR, por sus siglas en inglés) por cada 100 años-persona (AP) para la suspensión del tratamiento debido a cualquier reacción adversa fueron más altas en los grupos de dosis de REZDIFFRA: 4 por cada 100 AP, 5 por cada 100 AP y 8 por cada 100 AP en los grupos de placebo, REZDIFFRA 80 mg una vez al día y REZDIFFRA 100 mg una vez al día, respectivamente. La diarrea y las náuseas fueron las causas más frecuentes de suspensión del tratamiento.

Reacciones adversas frecuentes

La Tabla 1 muestra las EAIR por cada 100 AP para las reacciones adversas frecuentes que se produjeron en al menos el 5 % de los pacientes con fibrosis F2 o F3 tratados en cualquiera de los grupos de fármaco con REZDIFFRA y fueron mayores que las informadas para el placebo.

Tabla 1: Tasas de incidencia ajustadas por exposición (EAIR) de reacciones adversas frecuentes informadas con REZDIFFRA en pacientes adultos con NASH no cirrótica (ensayo 1)^{a, b, c}

Reacción adversa	Placebo N = 294 n (EAIR ^d)	REZDIFFRA 80 mg una vez al día N = 298 n (EAIR ^d)	REZDIFFRA 100 mg una vez al día N = 296 n (EAIR ^d)
Diarrea	52 (14)	78 (23)	98 (33)
Náuseas	36 (9)	65 (18)	51 (15)
Prurito	18 (4)	24 (6)	36 (10)
Vómitos	15 (4)	27 (7)	30 (8)
Estreñimiento	18 (4)	20 (5)	28 (8)
Dolor abdominal	18 (4)	22 (5)	27 (7)
Mareos	6 (1)	17 (4)	17 (4)

^a La población incluye pacientes adultos con NASH no cirrótica con fibrosis hepática (etapas F2 y F3 al momento de la elegibilidad).

^b La mediana de la duración de la exposición fue de 68 semanas para el placebo, 74 semanas para REZDIFFRA 80 mg una vez al día y 66 semanas para REZDIFFRA 100 mg una vez al día.

^c Las EAIR son por cada 100 años-persona (AP), donde el total de AP fue de 435, 435 y 407 para los grupos de placebo, 80 mg una vez al día y 100 mg una vez al día, respectivamente.

^d La EAIR por cada 100 AP puede interpretarse como una cantidad estimada de primeras apariciones de la reacción adversa de interés si se trata a 100 pacientes durante un año.

Abreviaturas: EAIR, tasa de incidencia ajustada por exposición; AP, años-persona; NASH, esteatohepatitis no alcohólica

Reacciones adversas gastrointestinales

La incidencia de reacciones adversas gastrointestinales fue mayor para los grupos de fármaco con REZDIFFRA en comparación con el placebo. Las EAIR para las reacciones adversas gastrointestinales fueron 57 por cada 100 AP, 73 por cada 100 AP y 89 por cada 100 AP en los grupos de placebo, REZDIFFRA 80 mg una vez al día, REZDIFFRA 100 mg una vez al día, respectivamente.

La diarrea generalmente comenzó en las primeras etapas del inicio del tratamiento y fue de gravedad leve a moderada. La mediana del tiempo (Q1 a Q3) hasta un evento de diarrea fue de 39 (2 a 195) días, 17 (3 a 70) días y 6 (2 a 54) días en los grupos de placebo, REZDIFFRA 80 mg una vez al día y REZDIFFRA 100 mg una vez al día, respectivamente.

La mediana de la duración de la diarrea fue de 9 días para el placebo en comparación con 20 días para los grupos de dosis de REZDIFFRA 80 mg una vez al día y REZDIFFRA 100 mg una vez al día.

Las náuseas también comenzaron en las primeras etapas del tratamiento y fueron de gravedad leve a moderada. Entre los pacientes con náuseas, la mediana del tiempo (Q1 a Q3) hasta un evento de náuseas fue de 85 (24 a 347) días, 28 (2 a 162) días y 5 (2 a 40) días en los grupos de placebo, REZDIFFRA 80 mg una vez al día y REZDIFFRA 100 mg una vez al día, respectivamente. La mediana de la duración de las náuseas fue de 17 días, 26 días y 28 días para los pacientes en los grupos de placebo, REZDIFFRA 80 mg una vez al día y REZDIFFRA 100 mg una vez al día, respectivamente. Las reacciones adversas de vómitos y dolor abdominal fueron de gravedad leve a moderada.

Reacciones de hipersensibilidad

Se observaron reacciones como urticaria y sarpullido, que pueden reflejar hipersensibilidad al fármaco, en pacientes que recibieron REZDIFFRA. Las EAIR para la urticaria fueron de 0.2 por cada 100 AP, 0.7 por cada 100 AP y 1.5 por cada 100 AP en los grupos de placebo, REZDIFFRA 80 mg una vez al día y REZDIFFRA 100 mg una vez al día, respectivamente. Las EAIR para el sarpullido fueron de 3 por cada 100 AP en los grupos de placebo y de REZDIFFRA 80 mg una vez al día en comparación con 5 por cada 100 AP en el grupo de REZDIFFRA 100 mg una vez al día.

Reacciones adversas relacionadas con la vesícula biliar

Se observó una mayor incidencia de colelitiasis, colecistitis aguda y pancreatitis obstructiva (cálculos biliares) en los grupos de tratamiento en comparación con el placebo. Sin embargo, las EAIR para estos eventos fueron menores que 1 por cada 100 AP para todos los grupos de tratamiento.

Reacciones adversas menos frecuentes

Las reacciones adversas adicionales que se produjeron con mayor frecuencia en los grupos de REZDIFFRA en comparación con el placebo, en menos del 5 % de los pacientes, incluyeron disminución del apetito, flatulencia, heces anormales, disgeusia, vértigo, arritmia, palpitaciones, depresión, eritema, hipoglucemia, tendinopatía, sangrado uterino anormal.

Anomalías de laboratorio

Pruebas hepáticas

Se observaron aumentos en los niveles medios de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) en las primeras 4 semanas después de iniciar el tratamiento con REZDIFFRA. En ambos grupos de dosis de REZDIFFRA, la elevación media en los valores de ALT y AST fue menos de 1.5 veces el valor inicial a las 4 semanas después del inicio del tratamiento. Estos valores regresaron al valor inicial alrededor de 8 semanas después de iniciar el tratamiento.

La Tabla 2 presenta la frecuencia de las elevaciones en las pruebas hepáticas durante el ensayo 1.

Tabla 2: Frecuencia de las elevaciones en las pruebas hepáticas en el ensayo 1

	Placebo (%)	REZDIFFRA 80 mg una vez al día (%)	REZDIFFRA 100 mg una vez al día (%)
ALT >3 veces el ULN	10	11	13
ALT >5 veces el ULN	2	2	2
AST >3 veces el ULN	10	9	12
AST >5 veces el ULN	2	1	4
BT^a >2 veces el ULN	2	1	3

^a Las elevaciones de BT incluyen pacientes con síndrome de Gilbert.

Pruebas de función tiroidea

Se observó una disminución en los niveles de T4 libre de prohormonas (FT4) de la media del 2 %, 13 % y 17 % a los 12 meses en pacientes tratados con placebo, REZDIFFRA 80 mg una vez al día y REZDIFFRA 100 mg una vez al día, respectivamente, con cambios mínimos en la hormona activa T3 o en la hormona estimulante de la tiroides (TSH, por sus siglas en inglés). No hubo hallazgos clínicos asociados con disminuciones de FT4.

Datos de seguridad adicionales

La evaluación de seguridad de REZDIFFRA también incluyó un análisis de un ensayo de seguridad adicional aleatorizado y controlado con placebo que incluyó 969 pacientes de una población relevante de pacientes (placebo [n = 318], REZDIFFRA 80 mg una vez al día [n = 327] y REZDIFFRA 100 mg una vez al día [n = 324]).

Los datos del ensayo de seguridad se combinaron con los datos de pacientes con NASH y fibrosis F2 y F3 al momento de la elegibilidad (n = 888) y datos de otros 162 pacientes de una población relevante de pacientes inscritos en el ensayo 1. En la población de seguridad combinada (n = 2019), la mediana (Q1 a Q3) de la edad de los pacientes al inicio fue de 58 (50 a 65) años; el 55 % eran mujeres, el 28 % eran hispanos, el 89 % eran blancos, el 2 % eran asiáticos y el 4 % eran negros o afroamericanos.

El perfil de seguridad de este análisis combinado fue similar al del ensayo 1, aparte del caso de hepatotoxicidad en el ensayo de seguridad [*consulta Advertencias y precauciones (5.1)*].

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Efectos de otros fármacos en REZDIFFRA

La Tabla 3 incluye las interacciones farmacológicas clínicamente significativas que afectan a REZDIFFRA.

Tabla 3: Interacciones clínicamente significativas que afectan a REZDIFFRA

Inhibidores potentes o moderados de CYP2C8	
Impacto clínico	El resmetirom es un sustrato de CYP2C8. El uso concomitante con un inhibidor potente o moderado de CYP2C8 puede aumentar la concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) y el área bajo la curva (AUC, por sus siglas en inglés) del resmetirom [<i>consulta Farmacología clínica (12.3)</i>], lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas a REZDIFFRA.
Intervención	No se recomienda el uso concomitante de REZDIFFRA con inhibidores potentes de CYP2C8 (p. ej., gemfibrozilo). Reducir la dosis de REZDIFFRA si se usa de forma concomitante con un inhibidor moderado de CYP2C8 (p. ej., clopidogrel) [<i>consulta Dosis y administración (2.2)</i>].
Inhibidores de polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP) 1B1 y OATP1B3	
Impacto clínico	El resmetirom es un sustrato de OATP1B1 y OATP1B3. El uso concomitante con inhibidores de OATP1B1 y OATP1B3 puede aumentar la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC del resmetirom [<i>consulta Farmacología clínica (12.3)</i>], lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas a REZDIFFRA.
Intervención	No se recomienda el uso concomitante de REZDIFFRA con inhibidores de OATP1B1 u OATP1B3 (p. ej., ciclosporina).

7.2 Efectos de REZDIFFRA en otros fármacos

La Tabla 4 incluye las interacciones farmacológicas clínicamente significativas que afectan a otros fármacos.

Tabla 4: Interacciones clínicamente significativas que afectan a otros fármacos

Estatinas (atorvastatina, pravastatina, rosuvastatina o simvastatina)	
Impacto clínico	REZDIFFRA aumentó las concentraciones plasmáticas de algunas estatinas (atorvastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina) [<i>consulta Farmacología clínica (12.3)</i>], lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas relacionadas con estos fármacos.
Intervención	Rosuvastatina y simvastatina: limitar la dosis diaria de estatinas a 20 mg. Pravastatina y atorvastatina: limitar la dosis diaria de estatinas a 40 mg.
Sustratos de CYP2C8	
Impacto clínico	El resmetirom es un inhibidor débil de CYP2C8. El resmetirom aumenta la exposición de los sustratos de CYP2C8 [<i>consulta Farmacología clínica (12.3)</i>], lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas relacionadas con estos sustratos.
Intervención	Monitorear a los pacientes con más frecuencia para detectar reacciones adversas relacionadas con sustratos si se administra REZDIFFRA de forma concomitante con sustratos de CYP2C8, en los cuales cambios mínimos en la concentración pueden provocar reacciones adversas graves.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

No hay datos disponibles sobre el uso de REZDIFFRA en mujeres embarazadas como para evaluar un riesgo asociado con el fármaco de defectos congénitos importantes, aborto espontáneo u otros resultados adversos maternos o fetales. Hay riesgos para la madre y el feto relacionados con la NASH subyacente con fibrosis hepática (*consulta Consideraciones clínicas*). En estudios de reproducción animal, se produjeron efectos adversos en el desarrollo embrionario en conejas preñadas tratadas con resmetirom en 3.5 veces la dosis máxima recomendada durante la organogénesis. Estos efectos se asociaron con toxicidad materna, mientras que no se observaron efectos embriofetales en niveles de dosis más bajos con mejor tolerancia en conejas preñadas. No se produjeron efectos en el desarrollo embrionario en ratas preñadas tratadas con resmetirom o el metabolito MGL-3623. Un estudio de desarrollo prenatal y posnatal en ratas con administración de dosis materna de resmetirom durante la organogénesis y hasta la lactancia mostró una disminución en el peso al nacer y una mayor incidencia de mortinatos y mortalidad (días posnatales 1 a 4) con 37 veces la dosis máxima recomendada (*consulta Datos*). Estos efectos se asociaron con una marcada supresión de los niveles maternos de T4, T3 y TSH.

Se desconoce el riesgo de fondo de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de defectos congénitos, pérdida y otros resultados adversos. En la población general de los EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4 % y del 15 al 20 %, respectivamente.

Informar los embarazos a la línea de notificaciones de eventos adversos de Madrigal Pharmaceuticals, Inc.: 1-800-905-0324 y en <https://www.madrigalpharma.com/contact/>.

Consideraciones clínicas

Riesgo materno y/o embriofetal asociado con la enfermedad

Hay riesgos para la madre y el feto relacionados con la NASH materna subyacente con fibrosis hepática, como aumento del riesgo de diabetes gestacional, complicaciones hipertensivas, parto prematuro y hemorragia posparto.

Datos

Datos en animales

No se observaron efectos sobre el desarrollo embriofetal en ratas preñadas tratadas por vía oral con hasta 100 mg/kg/día (21 veces la dosis máxima recomendada basada en el AUC [área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo]) ni en conejas preñadas tratadas por vía oral con hasta 30 mg/kg/día (2.8 veces la dosis máxima recomendada basada en el AUC) durante el período de organogénesis. La administración oral de 75 mg/kg/día en conejas preñadas (3.5 veces la dosis máxima recomendada basada en el AUC) produjo un aumento en las pérdidas posteriores a la implantación y disminuciones en los fetos viables y el peso fetal. Estos efectos probablemente se debieron a una toxicidad materna (es decir, reducciones marcadas en el aumento de peso y el consumo de alimentos).

Se realizó un estudio de desarrollo prenatal y posnatal con una administración oral de 3, 30 o 100 mg/kg/día en ratas hembra durante la organogénesis y hasta la lactancia. El tratamiento con 100 mg/kg/día (37 veces la dosis máxima recomendada basada en el AUC) produjo aumentos en la cantidad de mortinatos, muertes de crías durante los días posnatales 1 a 4 y crías con ausencia de leche en el estómago. El peso al nacer disminuyó en un 10 % en este grupo de dosis, con recuperación a un peso corporal normal en adelante. Los efectos en las crías se asociaron con reducciones marcadas en los niveles plasmáticos maternos de T4 (disminución del 88 %), T3 (disminución del 79 %) y TSH (disminución del 44 %). No se observaron efectos en el desarrollo posnatal con dosis de hasta 30 mg/kg/día (7.2 veces la dosis máxima recomendada basada en el AUC). Este estudio no tuvo una evaluación completa del desarrollo físico y neuroconductual en las crías; sin embargo, no se observaron efectos del resmetirom en las pruebas de aprendizaje y memoria.

Se evaluó el metabolito MGL-3623 para determinar sus efectos en el desarrollo embriofetal. No se observaron efectos en ratas preñadas tratadas por vía oral con hasta 100 mg/kg/día de MGL-3623 (4.7 veces la dosis máxima recomendada basada en el AUC para MGL-3623) durante el período de organogénesis.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No hay información sobre la presencia de REZDIFFRA en la leche humana o animal, los efectos en el lactante ni los efectos en la producción de leche. Se deben considerar los beneficios de la lactancia para el desarrollo y la salud junto con la necesidad clínica de la madre de recibir REZDIFFRA y cualquier posible efecto adverso en el lactante provocado por REZDIFFRA o por la afección materna subyacente.

8.4 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia de REZDIFFRA en pacientes pediátricos.

8.5 Uso geriátrico

En el ensayo 1, de los 594 pacientes con NASH que recibieron al menos una dosis de REZDIFFRA, 149 (25 %) tenían 65 años o más y 13 (2 %) tenían 75 años o más [consulta Estudios clínicos (14)]. No se han observado diferencias generales en la eficacia, pero se ha observado una incidencia numéricamente más alta de reacciones adversas en pacientes de 65 años o más en comparación con pacientes adultos más jóvenes.

8.6 Insuficiencia renal

La dosis recomendada en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada es la misma que en pacientes con función renal normal. No se ha estudiado REZDIFFRA en pacientes con insuficiencia renal grave [consulta Farmacología clínica (12.3)].

8.7 Insuficiencia hepática

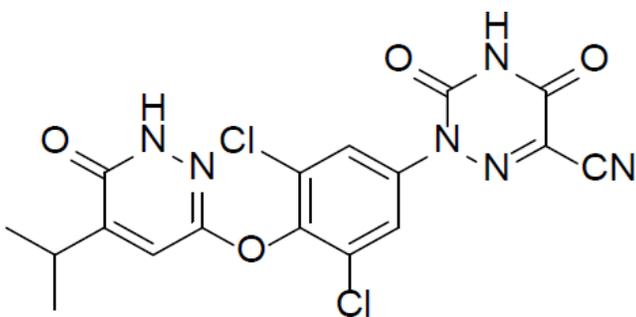
Evitar el uso de REZDIFFRA en pacientes con cirrosis descompensada (que concuerda con insuficiencia hepática de moderada a grave). La insuficiencia hepática moderada o grave (clase B o C de Child-Pugh) aumenta la $C_{máx}$ y el AUC del resmetirom [consulta Farmacología clínica (12.3)], lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas.

No se recomienda ningún ajuste de la dosis para los pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) [consulta Farmacología clínica (12.3)].

No se ha establecido la seguridad y eficacia de REZDIFFRA en pacientes con cirrosis por NASH.

11 DESCRIPCIÓN

Los comprimidos de REZDIFFRA (resmetirom) contienen resmetirom, un agonista beta del receptor de la hormona tiroidea. El nombre químico de REZDIFFRA es 2-[3,5-Dicloro-4-((6-oxo-5-(propan-2-il)-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil]-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrilo. La fórmula molecular es $C_{17}H_{12}Cl_2N_6O_4$ y el peso molecular es de 435.22. La estructura química es:



El resmetirom tiene una solubilidad acuosa baja por debajo de pH 6 y una solubilidad más alta por encima de pH 7 (0.44 mg/ml con pH 7.04).

Los comprimidos de REZDIFFRA se presentan en concentraciones de 60 mg, 80 mg y 100 mg para la administración oral. Cada comprimido contiene el ingrediente activo, resmetirom, y los siguientes excipientes de los compendios Farmacopea de los Estados Unidos/Formulario Nacional (USP/NF, por sus siglas en inglés): dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, manitol y celulosa microcristalina. Los comprimidos de REZDIFFRA están recubiertos con una película de Opadry compuesto de polietilenglicol, alcohol polivinílico, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo (comprimidos de 100 mg), óxido de hierro amarillo (comprimidos de 80 mg y 100 mg).

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

El resmetirom es un agonista parcial del receptor de la hormona tiroidea beta (THR- β). El resmetirom produjo un 83.8 % de la respuesta máxima en comparación con la triyodotironina (T3), con una concentración efectiva media (EC₅₀) de 0.21 μ M, en un ensayo funcional *in vitro* para la activación de la THR- β . El mismo ensayo funcional para el agonismo del receptor de la hormona tiroidea alfa (THR- α) mostró una eficacia del 48.6 % para el resmetirom en relación con la T3, con una EC₅₀ de 3.74 μ M. El THR- β es la principal forma de THR en el hígado, y la estimulación de la THR- β en el hígado reduce los triglicéridos intrahepáticos, mientras que las acciones de la hormona tiroidea fuera del hígado, incluido en el corazón y los huesos, son mediadas principalmente por la THR- α .

12.2 Farmacodinámica

Contenido de grasa en el hígado

El resmetirom disminuye el contenido de grasa en el hígado, según lo medido mediante resonancia magnética con medición de fracción de grasa por densidad protónica (MRI-PDFF, por sus siglas en inglés) o mediante el FibroScan con parámetro de atenuación controlado (CAP, por sus siglas en inglés).

Se observaron reducciones en el contenido de grasa en el hígado mediante MRI-PDFF a las 16 semanas (la primera evaluación) y a las 52 semanas de tratamiento. Se observaron reducciones en el contenido de grasa en el hígado mediante CAP a las 52 semanas de tratamiento.

Prohormona FT4

Se observó una disminución en las concentraciones de la prohormona FT4 con resmetirom en la primera evaluación a las 4 semanas de tratamiento. Se observaron disminuciones similares en la FT4 durante el tratamiento [*consulta Reacciones adversas (6.1)*].

Globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG)

Se observó un aumento en las concentraciones de globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG, por sus siglas en inglés) con resmetirom en la primera evaluación a las 4 semanas de tratamiento y con duraciones más largas de tratamiento. Se desconoce la importancia clínica de este cambio.

Electrofisiología cardíaca

Con una dosis dos veces la dosis máxima recomendada, REZDIFFRA no prolonga el intervalo QT hasta ningún grado clínicamente relevante.

12.3 Farmacocinética

Después de administrar dosis una vez al día, el equilibrio estacionario generalmente se alcanza dentro de los 3 a 6 días de la administración de las dosis. La exposición del resmetirom en equilibrio estacionario aumenta de manera proporcional a la dosis entre las dosis de 40 mg (0.5 veces la dosis recomendada más baja aprobada) y 100 mg. La exposición del resmetirom aumenta de manera más que proporcional a la dosis entre las dosis de 100 mg y 200 mg (2 veces la dosis más alta recomendada aprobada) en aproximadamente 5.6 veces. La exposición del resmetirom aumentó de 1.5 a 3 veces después de la administración de dosis una vez al día; sin embargo, no se acumula el metabolito MGL-3623. La exposición sistémica estimada del resmetirom en equilibrio estacionario en pacientes con NASH se resume en la Tabla 5. La exposición del resmetirom es similar entre los pacientes con NASH que tienen fibrosis en etapa F2 y fibrosis en etapa F3.

Tabla 5: Exposición sistémica estimada del resmetirom en equilibrio estacionario en pacientes con NASH que tienen fibrosis (F2 y F3)

Parámetro	Resmetirom 80 mg una vez al día Media (CV%)	Resmetirom 100 mg una vez al día Media (CV%)
$C_{m\acute{a}x,ss}$ (ng/ml) ^a	778 (41.5)	971 (40.9)
$AUC_{\tau,ss}$ (ng*h/ml) ^a	5850 (60.5)	7780 (65.5)

Abreviaturas: $AUC_{\tau,ss}$ = área bajo la curva de concentración frente al tiempo en un intervalo de administración de dosis en equilibrio estacionario; $C_{m\acute{a}x,ss}$ = concentración máxima en equilibrio estacionario; CV = coeficiente aritmético de variación

Absorción

La mediana del tiempo hasta la concentración plasmática máxima ($T_{m\acute{a}x}$) del resmetirom es de aproximadamente 4 horas después de múltiples dosis diarias de 80 mg o 100 mg de resmetirom.

Efecto de los alimentos

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética del resmetirom después de su administración con una comida rica en grasas (aproximadamente 150, 250 y 500 a 600 calorías de proteína, carbohidrato y grasa, respectivamente). La administración concomitante de alimentos produjo una disminución del 33 % en la $C_{m\acute{a}x}$, una disminución del 11 % en el AUC y un retraso en la mediana del $T_{m\acute{a}x}$ de alrededor de 2 horas en comparación con la administración en ayunas.

Distribución

El volumen de distribución aparente (V_d/F) del resmetirom en equilibrio estacionario es de 68 (227 %) litros. El resmetirom se une a proteínas en más del 99 %.

Eliminación

La mediana de la semivida plasmática terminal ($t_{1/2}$) del resmetirom es de 4.5 horas y la depuración aparente (CL/F) en equilibrio estacionario es de 17.5 (56.3 %) litros/hora (l/h).

Metabolismo

El resmetirom es metabolizado por CYP2C8 y no es metabolizado por otras enzimas del CYP *in vitro*.

El MGL-3623 es un metabolito principal con una potencia 28 veces menor para THR- β que el resmetirom.

El MGL-3623 representa entre el 33 % y el 51 % del AUC del resmetirom en equilibrio estacionario después de la administración de 100 mg una vez al día.

Excreción

Después de la administración oral de una dosis radiomarcada de 100 mg de resmetirom, aproximadamente el 67 % de la dosis radiactiva total se recuperó en las heces, principalmente como metabolitos, y el 24 % de la dosis radiactiva total se recuperó en la orina. No se detectó resmetirom marcado sin cambios en las heces y representó el 1 % de la dosis recuperada en la orina. Un metabolito MGL-3623 representó el 3.3 % y el 16 % de la dosis recuperada en las heces y la orina, respectivamente. Se observó el metabolito ácido oxálico en el plasma, pero no en la orina.

Poblaciones específicas

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética del resmetirom en función de la edad (18 a 83 años), el sexo, la raza (blanca, negra o asiática) o el genotipo ABCG2 (BCRP p.Gln141Lys, p.Val12Met).

Los análisis de farmacocinética poblacional no indicaron una diferencia clínicamente significativa en la farmacocinética del resmetirom por insuficiencia renal de leve a moderada (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] 30 a 89 ml/min/1.73 m², modificación de la dieta en la enfermedad renal [MDRD, por sus siglas en inglés]). Se desconoce el efecto de la insuficiencia renal grave (TFGe <30 ml/min/1.73 m², MDRD) en la farmacocinética del resmetirom.

Peso corporal

No se observó una diferencia clínicamente significativa en la exposición del resmetirom con la dosis recomendada basada en el peso. Sin embargo, la CL/F y el Vd/F de resmetirom aumentan con el aumento del peso corporal, lo que deriva en una menor exposición del resmetirom en pacientes con mayor peso corporal que reciben la misma dosis que los pacientes con menor peso [*consulta Dosis y administración (2.1)*].

Pacientes con insuficiencia hepática

Pacientes con insuficiencia hepática: Después de la administración de dosis repetida de 80 mg una vez al día de REZDIFFRA durante 6 días, el AUC del resmetirom fue 1.3 veces, 2.7 veces y 19 veces mayor en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave (clases A, B y C de Child-Pugh), respectivamente, en comparación con los sujetos que tenían función hepática normal. La C_{máx} del resmetirom fue 1.2 veces, 1.7 veces y 8.1 veces mayor en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con los sujetos que tenían función hepática normal (Tabla 6).

En el mismo estudio, el AUC_{tau} del MGL-3623 fue 1.3 veces, 2 veces y 5.8 veces mayor en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con los sujetos que tenían función hepática normal [*consulta Uso en poblaciones específicas (8.7)*].

Tabla 6: Exposición sistémica media (CV%) del resmetirom en sujetos con función hepática normal y pacientes sin NASH con insuficiencia hepática después de la administración de 80 mg de REZDIFFRA una vez al día durante 6 días y cambio en la exposición en relación con la función hepática normal

Parámetro	Función hepática normal (N = 7)	Clase de Child-Pugh		
		A Leve (N = 10)	B Moderada (N = 9)	C Grave (N = 3)
		Resmetirom		
C _{máx,ss} (ng/ml) ^a	1070 (51.0)	1390 (67.8)	1830 (47.5)	7730 (17.4)
AUC _{tau,ss} (ng*h/ml) ^a	5100 (51.5)	5570 (66.4)	15100 (65.8) ^b	97600 (39.0)

^a Los parámetros de exposición se presentan como media (CV%)

^b N = 8

Abreviaturas: AUC_{tau,ss} = área bajo la curva de concentración frente al tiempo en un intervalo de administración de dosis en equilibrio estacionario; C_{máx,ss} = concentración máxima en equilibrio estacionario; CV = coeficiente aritmético de variación

Pacientes con NASH e insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh): La media geométrica del AUC y la C_{máx} en pacientes con cirrosis por NASH y con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-

Pugh; n = 20) fueron 6 % más altas y 10 % más bajas, respectivamente, en comparación con los pacientes con NASH no cirrótica después de la administración de dosis repetida de 100 mg una vez al día de REZDIFFRA durante 6 días. No se ha establecido la seguridad y eficacia de REZDIFFRA en pacientes con cirrosis por NASH.

Estudios de interacción farmacológica

Estudios clínicos

Inhibidores moderados de CYP2C8: La $C_{m\acute{a}x}$ del resmetirom aumentó 1.3 veces y el AUC 1.7 veces después del uso concomitante de dosis múltiples de REZDIFFRA 100 mg/día con clopidogrel (un inhibidor moderado de CYP2C8) en equilibrio estacionario en sujetos sanos [*consulta Interacciones farmacológicas (7.1)*].

Sustratos de CYP2C8: La $C_{m\acute{a}x}$ de la pioglitazona (sustrato de CYP2C8) no tuvo cambios y el AUC aumentó 1.5 veces después del uso concomitante de una única dosis oral de pioglitazona (15 mg) con resmetirom en equilibrio estacionario (100 mg/día) en sujetos sanos [*consulta Interacciones farmacológicas (7.1)*].

Simvastatina: La $C_{m\acute{a}x}$ de la simvastatina (sustrato de OATP1B1 y OATP1B3) aumentó 1.4 veces y el AUC 1.7 veces después del uso concomitante de una dosis oral única de simvastatina (20 mg) con resmetirom en equilibrio estacionario (100 mg/día) en sujetos sanos [*consulta Interacciones farmacológicas (7.2)*].

Rosuvastatina: La $C_{m\acute{a}x}$ de la rosuvastatina (sustrato de BCRP, OATP1B1 y OATP1B3) aumentó 2.9 veces y el AUC 1.8 veces después del uso concomitante de una dosis oral única de rosuvastatina (10 mg) con resmetirom en equilibrio estacionario (con dos veces la dosis más alta recomendada) en sujetos sanos [*consulta Interacciones farmacológicas (7.2)*].

Pravastatina: La $C_{m\acute{a}x}$ de la pravastatina (sustrato de OATP1B1 y OATP1B3) aumentó 1.3 veces y el AUC 1.4 veces después del uso concomitante de una dosis oral única de pravastatina (40 mg) con resmetirom en equilibrio estacionario (100 mg/día) en sujetos sanos [*consulta Interacciones farmacológicas (7.2)*].

Atorvastatina: La $C_{m\acute{a}x}$ de la atorvastatina (sustrato de BCRP, OATP1B1 y OATP1B3) no tuvo cambios y el AUC aumentó 1.4 veces después del uso concomitante de una dosis oral única de atorvastatina (20 mg) con resmetirom en equilibrio estacionario (100 mg/día) en sujetos sanos. La $C_{m\acute{a}x}$ de la lactona de atorvastatina aumentó 2.0 veces y el AUC aumentó 1.8 veces [*consulta Interacciones farmacológicas (7.2)*].

Otros fármacos: No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de la R-warfarina o la S-warfarina cuando se usaron de forma concomitante con el resmetirom.

Estudios in vitro

Enzimas de CYP450: El resmetirom es un inhibidor de CYP2C8.

Enzimas de glucuronidación: El resmetirom es un inhibidor de las UDP-glucuronosiltransferasas (UGT) 1A4 y 1A9. Se desconoce la relevancia clínica de la inhibición de UGT1A4 y UGT1A9.

Transportadores: El resmetirom es un sustrato para los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP) 1B1 y 1B3 y para la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés). El resmetirom inhibe el OATP1B1, el OATP1B3, la BCRP, el OAT3 y la bomba

exportadora de sales biliares (BSEP, por sus siglas en inglés). Se desconoce la importancia clínica de la inhibición de OAT3 y BSEP.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Carcinogénesis

En un estudio de 2 años en ratones CD-1, el resmetirom produjo leiomioma o leiomiosarcoma en el útero con una dosis de 100 mg/kg/día (51 veces la dosis máxima recomendada basada en el AUC). No se observaron efectos tumorigénicos en ratones hembra con dosis de hasta 30 mg/kg/día (14 veces la dosis máxima recomendada basada en el AUC) ni en ratones macho con dosis de hasta 100 mg/kg/día (35 veces la dosis máxima recomendada basada en el AUC).

En un estudio de 2 años en ratas Sprague-Dawley, el resmetirom produjo fibroadenoma benigno en la glándula mamaria de los machos con una dosis de 30 mg/kg/día (6.5 veces la dosis máxima recomendada basada en el AUC). No se observaron efectos tumorigénicos en ratas macho con dosis de hasta 6 mg/kg/día (3.7 veces la dosis máxima recomendada basada en el AUC) ni en ratas hembra con dosis de hasta 30 mg/kg/día (3.4 veces la dosis máxima recomendada basada en el AUC).

En un estudio de 26 semanas en ratones transgénicos [CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic], el metabolito principal del resmetirom, MGL-3623, no fue tumorigénico con dosis de hasta 1500 mg/kg/día.

Mutagénesis

El resmetirom fue negativo en el ensayo de mutación bacteriana inversa (Ames) *in vitro*, el ensayo de aberración cromosómica *in vitro* en linfocitos de sangre periférica humana, el ensayo de micronúcleos *in vitro* en células de linfoma de ratón L5178Y tk^{+/-} y el ensayo de micronúcleos de rata *in vivo*.

El metabolito MGL-3623 fue negativo en el ensayo de mutación bacteriana inversa (Ames) *in vitro* y el ensayo de micronúcleos de rata *in vivo*. El MGL-3623 dio positivo en presencia de una activación metabólica en el ensayo de micronúcleos *in vitro* con células linfoblásticas humanas TK6, donde el aumento de los micronúcleos se limitó a una concentración única que produjo una inhibición del crecimiento del 59 %.

Deterioro de la fertilidad

El resmetirom no tuvo efectos en la fertilidad ni en la función reproductiva de ratas macho y hembra con dosis orales de hasta 30 mg/kg/día (6.9 veces y 2.6 veces la dosis máxima recomendada en ratas macho y hembra, respectivamente, basada en el AUC).

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

Se evaluó la eficacia de REZDIFFRA en función de un análisis de eficacia en el mes 12 en el ensayo 1 (NCT03900429), un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 54 meses. Los pacientes inscritos tenían factores de riesgo metabólicos y una biopsia de hígado inicial o reciente que mostraban NASH con fibrosis en etapa 2 o 3 y un puntaje de actividad de NAFLD (NAS, por sus siglas en inglés) de al menos 4. La determinación de la eficacia se basó en el efecto de REZDIFFRA en la resolución de la esteatohepatitis sin empeoramiento de la fibrosis y en la mejora de una etapa en la fibrosis sin empeoramiento de la esteatohepatitis, en biopsias de hígado posteriores al inicio obtenidas a los 12 meses.

El análisis del mes 12 incluyó 888 pacientes en etapa F2 y F3 (al momento de la elegibilidad) aleatorizados en una proporción 1:1:1 para recibir placebo (n = 294), REZDIFFRA 80 mg una vez al día (n = 298) o REZDIFFRA 100 mg una vez al día (n = 296), además de asesoramiento de estilo de vida sobre nutrición y ejercicio. Los pacientes recibían dosis estables de medicamentos para la diabetes, la dislipidemia y la hipertensión.

Las características demográficas e iniciales estaban equilibradas entre los grupos de tratamiento y de placebo. En general, la mediana (Q1 a Q3) de la edad de los pacientes al inicio fue de 58 (51 a 65) años, el 56 % eran mujeres, el 21 % eran hispanos, el 89 % eran blancos, el 3 % eran asiáticos y el 2 % eran negros o afroamericanos. La mediana (Q1 a Q3) del índice de masa corporal (IMC) fue de 35 (31 a 40) kg/m² y la mediana (Q1 a Q3) del peso corporal fue de 99 (85 a 114) kg. Las características iniciales se presentan en la Tabla 7.

Tabla 7: Características iniciales en pacientes adultos con NASH no cirrótica con fibrosis en etapa 2 a etapa 3 en el ensayo 1

Característica	Total N = 888
Etapa de fibrosis, n (%)	
F2	328 (37)
F3	560 (63)
Diabetes tipo 2, n (%)	608 (68)
Hipertensión, n (%)	700 (79)
Dislipidemia, n (%)	633 (71)
Uso de estatinas, n (%)	434 (49)
Uso de tiroxina, n (%)	124 (14)
Elastografía transitoria controlada por vibración (VCTE, por sus siglas en inglés) (kPa), mediana (Q1, Q3) ^{a, b}	12 (10, 15)
Parámetro de atenuación controlado (CAP, por sus siglas en inglés) (Db/M), mediana (Q1, Q3) ^a	349 (320, 378)
Índice de fibrosis basado en 4 factores (FIB, por sus siglas en inglés-4), mediana (Q1, Q3) ^a	1.3 (1, 1.8)
Fibrosis hepática mejorada (ELF, por sus siglas en inglés), mediana (Q1, Q3) ^a	9.7 (9.2, 10.4)

^a Se omiten menos del 5 % de datos faltantes en estas variables.

^b kPa = kilopascales; Db/M = decibeles por metro

La Tabla 8 presenta los resultados histopatológicos del mes 12 que comparan REZDIFFRA con placebo en 1) el porcentaje de pacientes con resolución de la esteatohepatitis y sin empeoramiento de la fibrosis hepática y 2) el porcentaje de pacientes con una mejora en la fibrosis hepática de al menos una etapa y sin empeoramiento de la esteatohepatitis. Dos patólogos, el patólogo A y el patólogo B, leyeron de forma independiente las biopsias de hígado de cada paciente. Tanto la dosis de 80 mg una vez al día como la de 100 mg una vez al día de REZDIFFRA demostraron una mejora en estos criterios de valoración histopatológicos en el mes 12 en comparación con el placebo. En un análisis estadístico que incorporó las lecturas independientes de ambos patólogos, REZDIFFRA alcanzó importancia estadística en ambos criterios de valoración histopatológicos para ambas dosis.

El examen de los subgrupos de edad, sexo, estado de diabetes (sí o no) y etapa de fibrosis (F2 o F3) no identificó diferencias en la respuesta a REZDIFFRA entre estos subgrupos. La mayoría de los pacientes del ensayo eran blancos (89 %); había demasiado pocos pacientes de otras razas para evaluar adecuadamente las diferencias en la respuesta por raza.

Tabla 8: Resultados de eficacia en el mes 12 en pacientes adultos con NASH no cirrótica con fibrosis en etapa 2 o etapa 3 en el ensayo 1

	Placebo N = 294	REZDIFFRA 80 mg una vez al día N = 298	REZDIFFRA 100 mg una vez al día N = 296
Resolución de la esteatohepatitis y sin empeoramiento de la fibrosis hepática			
Tasa de respuesta, patólogo A (%)	13	27	36
Diferencia en la tasa de respuesta frente al placebo (intervalo de confianza [IC] del 95 %)		14 (8, 20)	23 (16, 30)
Tasa de respuesta, patólogo B (%)	9	26	24
Diferencia en la tasa de respuesta frente al placebo (IC del 95 %)		17 (11, 23)	15 (9, 21)
Mejora de la fibrosis hepática y sin empeoramiento de la esteatohepatitis			
Tasa de respuesta, patólogo A (%)	15	23	28
Diferencia en la tasa de respuesta frente al placebo (IC del 95 %)		8 (2, 14)	13 (7, 20)
Tasa de respuesta, patólogo B (%)	13	23	24
Diferencia en la tasa de respuesta frente al placebo (IC del 95 %)		11 (5, 17)	11 (5, 17)

La fibrosis hepática se evaluó en el puntaje de fibrosis de 0 a 4 de la Red de Investigaciones Clínicas (CRN, por sus siglas en inglés) sobre la NASH. La resolución de la esteatohepatitis se definió como un puntaje de 0 a 1 para inflamación, 0 para balonización y cualquier valor para esteatosis. El no empeoramiento de la esteatohepatitis se definió como ningún aumento en el puntaje para balonización, inflamación o esteatosis. Se calcula utilizando el método de Mantel-Haenszel estratificado por estado de diabetes tipo 2 inicial (presencia o ausencia) y etapa de fibrosis (F2 o F3). Se proporcionan los intervalos de confianza (IC) del 95 % estratificados de Newcombe. Los pacientes con biopsia de hígado faltante en el mes 12 se consideran pacientes sin respuesta.

A partir del mes 3 y hasta el mes 12, hubo una tendencia a mayores reducciones con respecto al inicio en los valores promedio de ALT y AST en los grupos de REZDIFFRA, en comparación con el grupo de placebo.

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Presentación

Los comprimidos de REZDIFFRA (resmetirom) están envasados en frascos blancos de polietileno de alta densidad cerrados con una tapa a prueba de niños que contiene un sello de inducción.

Comprimidos de 60 mg: comprimidos recubiertos de color blanco, de forma ovalada, grabados en bajorrelieve con “P60” de un lado y lisos del otro lado.

- NDC 82576-060-30 comprimidos de 60 mg (30 unidades)

Comprimidos de 80 mg: comprimidos recubiertos de color amarillo, de forma ovalada, grabados en bajorrelieve con “P80” de un lado y lisos del otro lado.

- Frasco de 30 unidades (NDC 82576-080-30)
- Frasco de 90 unidades (NDC 82576-080-90)

Comprimidos de 100 mg: comprimidos recubiertos de color beige a rosa, de forma ovalada, grabados en bajorrelieve con “P100” de un lado y lisos del otro lado.

- Frasco de 30 unidades (NDC 82576-100-30)
- Frasco de 90 unidades (NDC 82576-100-90)

Almacenamiento y manipulación

Almacenar entre 20 °C y 25 °C (68 °F y 77 °F); se permiten desviaciones de 15 °C a 30 °C (59 °F a 86 °F) [*consulta Temperatura ambiente controlada de la USP*].

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

Aconsejar al paciente que lea la ficha técnica para el paciente (Información para el Paciente) aprobada por la FDA.

Hepatotoxicidad

Informar a los pacientes sobre el riesgo de hepatotoxicidad. Indicar a los pacientes que informen de inmediato a su proveedor de atención médica cualquier signo o síntoma de lesión hepática grave (p. ej., fatiga, náuseas, vómitos, dolor o sensibilidad en el cuadrante superior derecho, ictericia, fiebre, sarpullido) [*consulta Advertencias y precauciones (5.1)*].

Reacciones adversas relacionadas con la vesícula biliar

Informar a los pacientes sobre el posible riesgo de coledlitiasis, colecistitis y pancreatitis obstructiva (cálculos biliares) durante el tratamiento con REZDIFFRA. Indicar a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica si presentan signos o síntomas de estas afecciones [*consulta Advertencias y precauciones (5.2)*].

Interacción farmacológica con estatinas

Informar a los pacientes que el uso concomitante de REZDIFFRA con algunas estatinas puede aumentar el riesgo de reacciones adversas relacionadas con las estatinas (p. ej., aumento de las pruebas hepáticas, miopatía, rabdomiólisis) [*consulta Advertencias y precauciones (5.3), Interacciones farmacológicas (7.2)*].

Fabricado por: UPM Pharmaceuticals (Bristol, TN)

Fabricado para: Madrigal Pharmaceuticals, Inc. (West Conshohocken, PA)

REZDIFFRA™ (resmetirom)

©2024 Madrigal Pharmaceuticals, Inc.

Número de parte/Fecha

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

REZDIFFRA
(resmetirom)
comprimidos, para uso oral

¿Qué es REZDIFFRA?

REZDIFFRA es un medicamento de venta con receta usado junto con dieta y ejercicio para tratar a adultos con esteatohepatitis no alcohólica (NASH, por sus siglas en inglés) con cicatrización en el hígado (fibrosis) de moderada a avanzada, pero no con cirrosis en el hígado.

Se desconoce si REZDIFFRA es seguro y eficaz en niños (menores de 18 años).

Antes de tomar REZDIFFRA, coméntale a tu proveedor de atención médica todas tus afecciones médicas, incluido si:

- Tienes algún problema de hígado diferente de la NASH.
- Tienes problemas de vesícula biliar o te han dicho que tienes problemas de vesícula, incluidos cálculos biliares.
- Estás embarazada o planeas quedar embarazada. No se sabe si REZDIFFRA dañará a tu bebé por nacer.
- Estás amamantando o planeas amamantar. No se sabe si REZDIFFRA pasa a la leche materna. Habla con tu proveedor de atención médica acerca de la mejor forma de alimentar a tu bebé si tomas REZDIFFRA.

Menciónale a tu proveedor de atención médica todos los medicamentos que tomas, incluidos medicamentos de venta con receta y de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas.

REZDIFFRA y otros medicamentos pueden afectarse entre sí y provocar efectos secundarios. Es posible que REZDIFFRA afecte la forma en que funcionan otros medicamentos, y otros medicamentos pueden afectar la forma en que funciona REZDIFFRA.

En especial, informa a tu proveedor de atención médica si utilizas medicamentos que contienen gemfibrozilo para ayudar a disminuir los triglicéridos, o ciclosporina, para suprimir el sistema inmunitario, ya que no se recomienda el uso de REZDIFFRA en pacientes que utilizan esos medicamentos.

Informa a tu proveedor de atención médica si usas medicamentos como clopidogrel para licuar la sangre, o estatinas, para ayudar a disminuir el colesterol.

Debes saber qué medicamentos usas. Ten una lista de tus medicamentos para mostrársela a tu proveedor de atención médica y farmacéutico cuando recibas un medicamento nuevo.

¿Cómo debo tomar REZDIFFRA?

- Toma REZDIFFRA exactamente como te lo indique tu proveedor de atención médica.
- Tu dosis de REZDIFFRA se basa en tu peso corporal.
- Toma REZDIFFRA por la boca, 1 vez al día con o sin alimentos.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de REZDIFFRA?

REZDIFFRA puede causar efectos secundarios graves, que incluyen:

- **lesión del hígado (hepatotoxicidad).** Deja de tomar REZDIFFRA y llama a tu proveedor de atención médica de inmediato si presentas los siguientes signos o síntomas de hepatotoxicidad:
 - cansancio
 - náusea
 - vómito
 - fiebre
 - sarpullido
 - tu piel o la parte blanca de los ojos se tornan de color amarillo (ictericia)
 - dolor o sensibilidad en la mitad superior o la zona superior derecha del estómago (abdomen)
- **problemas de vesícula biliar.** Los problemas de vesícula, o la inflamación de la vesícula, o la inflamación del páncreas por cálculos biliares puede ocurrir con NASH y puede ocurrir si tomas REZDIFFRA. Llama a tu proveedor de atención médica de inmediato si presentas algún signo o síntoma de estas afecciones, incluidos náuseas, vómitos, fiebre o dolor en la zona del estómago (abdomen) que es intenso y no desaparece. Puede que sientas que el dolor va del abdomen a la espalda y puede ocurrir con vómitos o sin ellos.

Los efectos secundarios más frecuentes de REZDIFFRA incluyen:

- diarrea
- náuseas
- picazón
- dolor en el estómago (abdominal)
- vómitos
- mareos
- estreñimiento

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de REZDIFFRA. Para obtener más información, consulta a tu proveedor de atención médica o farmacéutico.

Llama a tu médico para solicitar asesoramiento médico sobre los efectos secundarios. Puedes informar efectos secundarios a la FDA al 1-800-FDA-1088. También puedes informar efectos secundarios en www.fda.gov/medwatch.

¿Cómo debo almacenar REZDIFFRA?

- Almacena REZDIFFRA a temperatura ambiente, entre 68 °F y 77 °F (20 °C y 25 °C).

Mantén REZDIFFRA y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Información general sobre el uso seguro y eficaz de REZDIFFRA.

A veces, los medicamentos se recetan para fines distintos de los descritos en un folleto informativo de Información para el Paciente. No uses REZDIFFRA para una afección para la cual no fue recetado. No administres REZDIFFRA a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que tú. El medicamento las podría perjudicar.

Puedes pedirles a tu farmacéutico o proveedor de atención médica información sobre REZDIFFRA escrita para profesionales de la salud.

¿Cuáles son los ingredientes de REZDIFFRA?

Ingrediente activo: resmetirom

Ingredientes inactivos: dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, manitol y celulosa microcristalina. La película protectora contiene: polietilenglicol, alcohol polivinílico, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo (comprimidos de 100 mg) y óxido de hierro amarillo (comprimidos de 80 mg y 100 mg).

Fabricado para y distribuido por:

Madrigal Pharmaceuticals, Inc.

West Conshohocken, PA

Esta Información para el Paciente ha sido aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU. Aprobado: 3/2024