

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rezdiffra 60 mg filmoovertrukne tabletter
Rezdiffra 80 mg filmoovertrukne tabletter
Rezdiffra 100 mg filmoovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Rezdiffra 60 mg filmoovertrukne tabletter

Hver filmoovertrukket tablet indeholder 60 mg resmetirom.

Rezdiffra 80 mg filmoovertrukne tabletter

Hver filmoovertrukket tablet indeholder 80 mg resmetirom.

Rezdiffra 100 mg filmoovertrukne tabletter

Hver filmoovertrukket tablet indeholder 100 mg resmetirom.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmoovertrukket tablet.

Rezdiffra 60 mg filmoovertrukne tabletter

Hvide, ovale filmoovertrukne tabletter præget med "P60" på den ene side og glatte på den anden.
Tabletstørrelse ca. 6,4 mm x 12,2 mm.

Rezdiffra 80 mg filmoovertrukne tabletter

Gule, ovale filmoovertrukne tabletter præget med "P80" på den ene side og glatte på den anden.
Tabletstørrelse ca. 7,1 mm x 13,5 mm.

Rezdiffra 100 mg filmoovertrukne tabletter

Beige til lyserødlige, ovale filmoovertrukne tabletter præget med "P100" på den ene side og glatte på den anden. Tabletstørrelse ca. 7,6 mm x 14,6 mm.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1. Terapeutiske indikationer

Rezdiffra er sammen med diæt og motion indiceret til behandling af voksne med metabolisk dysfunktionsassocieret steatohepatitis (MASH) uden cirrose med moderat til fremskreden leverfibrose (fibrosegrad F2-F3).

4.2. Dosering og administration

Dosering

Doseringen er baseret på patientens legemsvægt (se pkt. 5.2):

- For patienter, der vejer < 100 kg, er den anbefalede dosis 80 mg taget gennem munden én gang dagligt.
- For patienter, der vejer $\geq$ 100 kg, er den anbefalede dosis 100 mg taget gennem munden én gang dagligt.

Glemte eller forsinkede doser

Hvis patienten glemmer en dosis resmetirom, skal vedkommende tage den næste dosis på det planlagte tidspunkt. Patienten bør ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

CYP2C8-hæmmere

Samtidig brug af resmetirom og stærke CYP2C8-hæmmere (f.eks. gemfibrozil) anbefales ikke. Hvis resmetirom anvendes samtidig med en moderat CYP2C8-hæmmer (f.eks. clopidogrel, deferasirox, teriflunomid), bør dosen af resmetirom nedsættes fra 100 mg til 80 mg hos patienter, der vejer $\geq$ 100 kg, og fra 80 mg til 60 mg hos patienter, der vejer < 100 kg (se pkt. 4.5).

Særlige populationer

Nedsat leverfunktion

- *Let nedsat leverfunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendigt hos patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh A). Sikkerheden og virkningen ved Child-Pugh A-cirrose er ikke dokumenteret (se pkt. 5.2).

- *Moderat eller svært nedsat leverfunktion*

Der er observeret øget eksponering for resmetirom ($C_{\max}$ og AUC) hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion. Resmetirom bør ikke anvendes hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh B eller C) (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

- *Let nedsat nyrefunktion (eGFR 60-89 ml/min), moderat nedsat nyrefunktion (eGFR 30-59 ml/min) og svært nedsat nyrefunktion (eGFR 15-29 ml/min)*

Dosisjustering af resmetirom anbefales ikke hos patienter med let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion. Ved moderat eller svært nedsat nyrefunktion ligger stigningen i eksponeringen inden for den forventede eksponeringsvariabilitet (se pkt. 5.2).

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendigt hos patienter $\geq$ 65 år (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Resmetiroms sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Oral anvendelse.

Resmetirom kan tages med eller uden mad (se pkt. 5.2).

4.3. Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4. Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Galdeblærelaterede hændelser

I kliniske studier blev der oftere observeret cholecystitis hos patienter, der blev behandlet med resmetirom, end hos patienter, der blev behandlet med placebo. Hvis der er mistanke om cholelithiasis, er diagnostiske undersøgelser af galdeblæren og passende klinisk opfølgning indiceret.

Brug ved andre leversygdomme

Resmetirom er ikke undersøgt hos patienter med andre underliggende leversygdomme. Resmetirom bør anvendes med forsigtighed hos MASH-patienter med andre underliggende leversygdomme som f.eks. autoimmune leversygdomme eller aktiv viral hepatitis. Resmetirom bør anvendes med forsigtighed hos patienter med alkoholrelateret leversygdom.

Leverenzymmer

Der skal foretages regelmæssig monitorering af leverenzymmer under behandlingen. Ved mistanke om levertoksicitet skal behandlingen med resmetirom seponeres og leverkemien fortsat monitoreres.

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5. Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Resmetirom metaboliseres delvist af CYP2C8.

Andre lægemidlers indvirkning på resmetirom

CYP2C8-hæmmere

Clopidogrel, en moderat CYP2C8-hæmmer, øgede eksponeringen for resmetirom (C_{max} og AUC steg hhv. 1,3 gange og 1,7 gange) hos raske voksne forsøgsparticipanter. Dosisjustering af resmetirom anbefales, når resmetirom anvendes samtidig med moderate CYP2C8-hæmmere. Da der forventes større stigninger ved stærke hæmmere (f.eks. gemfibrozil), anbefales det ikke at anvende disse (se pkt. 4.2).

OATP1B1-, OATP1B3- og BCRP-hæmmere

Der blev ikke observeret nogen klinisk signifikante forskelle i resmetiroms farmakokinetik ved samtidig anvendelse af ciclosporin (en OATP1B1-/1B3- og BCRP-hæmmer).

Resmetiroms indvirkning på andre lægemidler

HMG-CoA-reduktasehæmmere (statiner)

Resmetiroms indvirkning på statiners farmakokinetik (dvs. simvastatin, rosuvastatin, pravastatin og atorvastatin) blev vurderet i undersøgelser hos raske forsøgsparticipanter:

- Simvastatin: AUC steg 1,7 gange og $C_{\max}$ 1,4 gange efter en enkelt dosis simvastatin 20 mg indgivet samtidig med resmetirom (100 mg/dag).
- Rosuvastatin: AUC steg 1,4 gange og $C_{\max}$ 1,8 gange efter en enkelt dosis rosuvastatin 20 mg indgivet samtidig med resmetirom (100 mg/dag).
- Pravastatin: AUC steg 1,4 gange og $C_{\max}$ 1,3 gange efter en enkelt dosis pravastatin 40 mg indgivet samtidig med resmetirom (100 mg/dag).
- Atorvastatin: AUC steg 1,4 gange og $C_{\max}$ forblev uændret efter en enkelt dosis atorvastatin 20 mg indgivet samtidig med resmetirom (100 mg/dag).

Dosen af rosuvastatin og simvastatin bør begrænses til en daglig dosis på 20 mg, og dosen af pravastatin og atorvastatin bør begrænses til en daglig dosis på 40 mg.

CYP2C8-substrater

Resmetirom er et substrat for og en mild hæmmer af CYP2C8. I et klinisk studie med raske forsøgsparticipanter medførte indgivelse af en enkelt oral dosis pioglitazon (15 mg), et moderat følsomt CYP2C8-substrat, sammen med resmetirom (100 mg/dag) en stigning i AUC for pioglitazon på 1,5 gange uden ændring i $C_{\max}$.

Selvom dosisjustering ikke er nødvendigt, anbefales klinisk monitorering, når resmetirom anvendes samtidig med visse CYP2C8-substrater, hvor små stigninger i eksponeringen kan medføre alvorlige eller dosisrelaterede bivirkninger.

Warfarin

Hos raske forsøgsparticipanter med stabil INR havde administration af resmetirom (100 mg/dag) i flere dage minimal effekt på AUC og $C_{\max}$ for R- og S-warfarin. Dosisjustering er ikke nødvendig.

4.6. Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ingen data om anvendelse af resmetirom hos gravide kvinder. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Som forsigtighedsforanstaltning anbefales det at undgå anvendelse af resmetirom under graviditet.

Amning

Det er ukendt, om resmetirom og/eller dets metabolitter udskilles i human mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.

Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med resmetirom undlades, idet der tages hensyn til fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der foreligger ingen fertilitetsdata for mennesker. Dyreforsøg indikerer ingen direkte eller indirekte virkning på fertiliteten (se pkt. 5.3).

4.7. Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Resmetirom påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8. Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigst indberettede bivirkninger er diarré, kvalme og pruritus.

Diarré forekom typisk ved behandlingens start, var mild til moderat og selvbegrænsende og fortog sig i gennemsnit efter 2-3 uger. Mediantiden til fuldstændigt ophør af diarréen var 3-4 uger. Kvalme forekom ved behandlingens start, var mild til moderat og sås hyppigere hos kvindelige patienter.

Andre bivirkninger, der sås sjældent, omfatter cholecystitis og urticaria.

Den hyppigste årsag til seponering i alle aldersgrupper var forsøgsdeltagerens tilbagetrækning.

Tabel over bivirkninger

Medmindre andet er anført, er bivirkningshyppigheden i tabel 1 baseret på bivirkninger, uanset årsag, der er identificeret hos patienter, der blev randomiseret til de dobbeltblindede behandlingsgrupper i de kliniske fase 3-studier (MAESTRO-NASH og MAESTRO-NAFLD-1).

Bivirkningerne er opstillet efter MedDRA's systemorganklasse og efter hyppighed: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste er anført først.

Tabel 1: Oversigt over bivirkninger i MAESTRO-NASH og MAESTRO-NAFLD-1

Systemorganklasse	Hyppighed: Bivirkninger
Nervesystemet	Ikke almindelig: Svimmelhed
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig: Diarré, kvalme Ikke almindelig: Mavesmerter, forstoppelse, opkastning Sjælden: Obstruktiv pankreatitis ²
Lever og galdeveje	Sjælden: Cholecystitis ^{1,2} , cholelithiasis Ikke kendt: Levertoksicitet
Hud og subkutane væv	Almindelig: Pruritus Ikke almindelig: Udslæt Sjælden: Urticaria

¹ Termen "cholecystitis" omfatter de foretrukne termer galdesten, biliær kolik, biliær dilatation, cholecystitis, akut cholecystitis, kronisk cholecystitis og cholangitis.

² Der blev observeret en højere forekomst af cholecystitis og obstruktiv pankreatitis (galdesten) i behandlingsgrupperne end i placebogruppen. De eksponeringsjusterede incidensrater (EAIR'er) for disse bivirkninger var dog mindre end 1 pr. 100 patientår for alle behandlingsgrupper.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Forhøjede leverenzymmer

Der blev observeret lette stigninger i det gennemsnitlige niveau af alaninaminotransferase (ALAT) og aspartataminotransferase (ASAT) i de første 4 uger efter påbegyndelse af behandling med resmetirom. Disse stigninger forekom hyppigere hos patienter, der samtidig fik statinbehandling. I begge grupper med resmetirom-behandling var den gennemsnitlige forhøjelse i ALAT- og ASAT-værdierne mindre end 1,5 gange *baseline* 4 uger efter behandlingsstart. Disse værdier faldt igen til *baseline*-niveau ca. 8 uger efter behandlingsstart.

Test af skjoldbruskkirtlens funktion

Der sås et fald i niveauet af prohormonfrit T4 (FT4) på gennemsnitligt 2 %, 13 % og 17 % efter 12 måneder hos patienter behandlet med hhv. placebo, resmetirom 80 mg én gang dagligt og resmetirom 100 mg én gang dagligt, med minimale ændringer i aktivt T3-hormon eller TSH. Der var ingen kliniske fund forbundet med fald i FT4.

Andre særlige populationer

Ældre

Af de 1.794 patienter med MASH i kliniske studier af resmetirom, som fik den anbefalede dosis (80 mg eller 100 mg), var 440 (25 %) 65 år eller derover, og 54 (3 %) var 75 år eller derover. Sponoreringsraterne blandt ældre patienter ≥ 65 år i MAESTRO-NASH var højere ved 100 mg end ved 80 mg.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#)

4.9. Overdosering

I kliniske studier med raske forsøgsparticipanter var den højeste testede dosis af resmetirom 200 mg én gang dagligt i op til 14 dage, uden at der blev indberettet yderligere bivirkninger.

I tilfælde af overdosering bør patienten monitoreres for tegn eller symptomer på bivirkninger (se pkt. 4.8), og der skal om nødvendigt gives understøttende behandling.

På grund af en høj proteinbinding vil lægemidlet sandsynligvis ikke blive fjernet ved hæmodialyse (se pkt. 5.2).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1. Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Galde- og leverterapi, leverterapi, ATC-kode: A05BA11.

Virkningsmekanisme

Resmetirom er en leverrettet partiel agonist for thyroideahormonreceptor beta (THR- β). Resmetirom gav 83,8 % af den maksimale respons sammenholdt med trijodthyronin (T3) med en EC₅₀ på 0,21 μ M i en funktionel *in vitro*-analyse for THR- β -aktivering. Den samme funktionelle analyse for thyroideahormonreceptor alfa (THR- α)-agonisme viste 48,6 % effekt for resmetirom sammenholdt med T3 med en EC₅₀ på 3,74 μ M. THR- β er den dominerende form af THR i leveren. Stimulation af

THR- β i leveren forbedrer mitokondriernes funktion og lipidmetabolismen og øger fedtsyre β -oxidation, hvorved lipotoksisk leverfedt, inflammation og leverfibrose reduceres. Resmetiroms leverrettede THR- β -agonisme er særligt relevant ved behandling af MASH og fører til minimal *off-target* aktivitet på THR- α i væv som f.eks. hjerte og knogler.

Farmakodynamisk virkning

Fedtindhold i leveren

Resmetirom nedsætter fedtindholdet i leveren målt ved MRI-PDFF (*magnetic resonance imaging-proton density fat fraction*) eller FibroScan CAP (*controlled attenuation parameter*). Ved MRI-PDFF blev der observeret reduktion af leverens fedtindhold efter 16 (den første vurdering) og 52 ugers behandling. Ved CAP blev der observeret reduktion af leverens fedtindhold efter 52 ugers behandling.

Reduktion af lipider

Resmetirom reducerer indholdet af lavdensitetslipoprotein-kolesterol (LDL-kolesterol), apolipoprotein B, lipoprotein(a) og triglycerid i blodet. Hvad angår alle lipidrelaterede endepunkter, blev der initialt observeret reduktion efter 4 uger (den første vurdering), og dette fastholdtes efter 24 og frem til 52 ugers behandling.

Prohormon FT4

Der blev observeret nedsat koncentration af prohormon FT4 ved den første vurdering efter 4 ugers behandling. Under behandlingen blev der observeret lignende fald i FT4.

Kønshormonbindende globulin (SHBG)

Resmetirom øgede koncentrationen af kønshormonbindende globulin (SHBG) ved første vurdering efter 4 ugers behandling og ved længere tids behandling. I uge 52 steg SHBG fra *baseline* med 145 % (95 %-KI: 128; 160 %) for 80 mg, 205 % (95 %-KI: 182; 229 %) for 100 mg og -0,4 % (95 %-KI: -4; 2 %) for placebo. Der var ingen kendte bivirkninger forbundet med forhøjede SHBG-værdier.

Hjertets elektrofysiologi

Ved en dosis på 200 mg givet i 7 dage forlængede resmetirom ikke QT-intervallet, PR-intervallet eller QRS-intervallet og ændrede ikke hjertefrekvensen i et studie med raske forsøgspartnere.

Klinisk virkning og sikkerhed

Virningen ved resmetirom blev undersøgt i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, klinisk multicenterstudie hos patienter med MASH med leverfibrose (MAESTRO-NASH). Den del af MAESTRO-NASH, der fokuserer på resultater efter 54 måneder, er fortsat i gang. De to primære endepunkter i 52-ugers analysen var effekten af resmetirom versus placebo på: 1) procentdelen af patienter med helbredelse af NASH (opsvulmen 0, inflammation 0,1) forbundet med mindst en 2-points reduktion i NAFLD-aktivitetsscore (NAS) og uden forværring af fibrose ved leverbiopsi og 2) den histologiske bedring fra *baseline* påvist ved mindst en 1-points bedring af fibrose (NASH Clinical Research Network [CRN]-system) ved leverbiopsi uden forværring af NAS (i alt tre NAS-komponenter: opsvulmen, inflammation og steatose).

Patienter med metaboliske risikofaktorer, som havde en *baseline*- eller nylig historisk leverbiopsi, der viste NASH med en NAS på mindst 4 og fibrosegrad 2 eller 3, blev inkluderet i MAESTRO-NASH.

52-ugers vurderingen omfattede 917 patienter med fibrosegrad F2 eller F3, som fik resmetirom 80 mg (n = 306), resmetirom 100 mg (n = 308) eller placebo (n = 303) én gang dagligt ud over livsstilsrådgivning om kost og motion. Patienterne fik stabile doser af lægemidler mod diabetes, dyslipidæmi og hypertension. Patienterne blev stratificeret efter type 2-diabetesstatus ved *baseline* (til stede/fraværende) og fibrosestadie.

Demografi og sygdomskaraktetika ved *baseline* blev balanceret mellem behandlingsgrupperne. Gennemsnitsalderen (SD) ved *baseline* var 57 (11) år. 25 % af patienterne var over 65 år, og 2 % af patienterne var 75 år eller derover. Generelt var 56 % kvinder, etniciteten omfattede 21 % latinamerikanere, 89 % hvide, 3 % andre, 3 % asiater og 2 % sorte. Det gennemsnitlige BMI var 36 (7), og den gennemsnitlige legemsvægt var 101 (23) kg. Sygdoms- og komorbiditetskaraktetikaene ved *baseline* er vist i tabel 2.

Tabel 2: Sygdoms- og komorbiditetskaraktetika ved baseline hos F2- og F3-patienter i MAESTRO-NASH

	Samlet (N = 917)
Type 2-diabetes, n (%)	614 (67)
Hypertension, n (%)	715 (78)
Dyslipidæmi, n (%)	652 (71)
Brug af statiner, n (%)	441 (48)
Brug af thyroxin, n (%)	124 (14)
FibroScan VCTE (kPa), median (Q1, Q3)	12 (10; 15)
FibroScan CAP (dB/m), median (Q1, Q3)	350 (321; 378)
MRI-PDFF (%), median (Q1, Q3)	17 (13; 22)
Fibrosegrad	
F2, n (%)	319 (35)
F3, n (%)	583 (64)
NAS ved screening ≥ 5 , n (%)	770 (84)
ELF-score (n = 905), median (Q1, Q3)	9,7 (9,2; 10,4)
Fib-4-indeks (n = 915), median (Q1, Q3)	1,3 (1,0; 1,8)

Bemærk: Patienter, der blev genscoret til F4 ved *baseline*, blev betragtet som F3 med henblik på stratificering og analyse og er inkluderet i F3-tallene.

Resmetirom-doserne på 80 mg og 100 mg opnåede begge primære endepunkter med statistisk signifikant bedring sammenholdt med placebo (helbredelse af NASH og bedring af fibrose (med 1 stadie)) (tabel 3). Konfidensintervallerne for andre studieendepunkter blev ikke kontrolleret for flere bestemmelser. NASH-helbredelse og fibrosebedring var konsistent uanset alder, køn, diabetesstatus og fibroesestadie ved *baseline*. NASH-helbredelse og fibrosebedring (kombineret) og 2-stadies bedring af fibrose sås også ved begge resmetirom-doser sammenholdt med placebo.

Tabel 3: Resmetiroms effekt hos F2/F3-patienter i uge 52, hvad angår de primære leverbiopsi-endepunkter i MAESTRO-NASH

Uge 52-endepunkt	Resmetirom 80 mg (N = 300)	Resmetirom 100 mg (N = 306)	Placebo (N = 300)
NASH-helbredelse (%)	26	30	10
% forskel vs. placebo (95 %-KI)	16 (11; 22)	21 (15; 26)	
p-værdi	< 0,0001	< 0,0001	
Bedring af fibrose (%)	27	29	17
% forskel vs. placebo (95 %-KI)	9 (4; 15)	12 (6; 18)	
p-værdi	0,0017	< 0,0001	

Bemærk: Manglende data blev betragtet som non-responderter. Desuden blev 11 patienter, hvis biopsier blev forsinket i forhold til analysevinduet på grund af covid-relaterede problemer, udelukket.

Fald fra *baseline* i leverenzymet hos resmetirom-behandlede vs. placebobehandlede patienter blev observeret i uge 12, og værdierne fortsatte med at falde i løbet af 1 år (tabel 4).

Tabel 4: Gennemsnitlig procentvis ændring fra *baseline* til uge 48 i leverenzymmer hos F2-F3-patienter – ANCOVA med placebo-baseret (-CR) multipel imputation (modificeret intent-to-treat-population i uge 52 – F2/F3)

Parameter	Resmetirom 80 mg N = 305	Resmetirom 100 mg N = 308	Placebo N = 303
ALAT (% CFB) Sammenholdt med placebo (95 %-KI)	-17,2 -18,2 (-27,0; -9,5)	-22,5 -23,6 (-32,5; -14,7)	1,0
ASAT (% CFB) Sammenholdt med placebo (95 %-KI)	-13,8 -17,4 (-25,7; -9,1)	-18,7 -22,2 (-30,7; -13,8)	3,6
GGT (% CFB) Sammenholdt med placebo (95 %-KI)	-21,8 -27,5 (-36,8; -18,1)	-27,4 -32,0 (-42,7; -23,4)	5,7

ANCOVA = kovariansanalyse; % CFB = procentvis ændring fra *baseline*; KI = konfidensinterval; CR = kopireference
Bemærk: n = antal patienter anvendt til beregning af LSM efter imputation (imputation blev ikke foretaget for patienter uden *baseline*-data).

Bemærk: Patienter, der var F3 ved egnethedsvurderingen, og som blev revurderet til F4 ved *baseline* af en af patologerne, indgår i denne analyse

% CFB = procentvis ændring fra *baseline*

For en række NASH-biomarkører hos patienter med øgede værdier ved *baseline* blev der observeret større bedring fra *baseline* til uge 52 hos resmetirom-behandlede patienter vs. placebobehandlede patienter, herunder CK-18, ELF-score, PIIINP, TIMP-1 og hyaluronsyre (HA).

Generelt understøttede resultaterne af de billeddiagnostiske endepunkter den primære vurdering som vist i nedenstående tabel (tabel 5).

Tabel 5: Gennemsnitlig ændring fra *baseline* for billeddiagnostiske endepunkter i uge 52 hos F2/F3-patienter – ANCOVA med placebo-baseret (CR) multipel imputation (modificeret intent-to-treat-population i uge 52 – F2/F3)

Parameter	Resmetirom 80 mg	Resmetirom 100 mg	Placebo
N	294	299	290
FibroScan VCTE (kPa) (CFB) Sammenholdt med placebo (95 %-KI)	-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) Sammenholdt med placebo (95 %-KI)	-36,0 -21,0 (-30,5; -11,6)	-37,1 -22,2 (-31,4; -12,9)	-15,0

ANCOVA = kovariansanalyse; CFB = ændring fra *baseline*; KI = konfidensinterval; CR = kopireference

Bemærk: n = antal patienter anvendt til beregning af LSM efter imputation (imputation blev ikke foretaget for patienter uden *baseline*-data).

Bemærk: Patienter, der var F3 ved egnethedsvurderingen, og som blev revurderet til F4 ved *baseline* af en af patologerne, indgår i denne analyse

Resmetirom reducerede lipid- og lipoproteinpartikler i større omfang end placebo (tabel 6). I uge 24 reducerede resmetirom signifikant LDL-kolesterol, det vigtigste sekundære endepunkt for MAESTRO-NASH, ved begge undersøgte doser.

Tabel 6: Gennemsnitlig procentvis ændring fra *baseline* til uge 52 i LDL-kolesterol hos F2/F3-patienter

Parameter	Resmetirom 80 mg	Resmetirom 100 mg	Placebo
N	305	308	303
LDL-kolesterol (% CFB)	-13,3	-17,6	0
Sammenholdt med placebo	-13,5 (-17,9; -9,5)	-17,9 (-22,0; -13,8)	

Bemærk: N er baseret på i alt 917 patienter minus én patient i resmetirom 80 mg-gruppen, som ikke havde en *baseline*-værdi for LDL-kolesterol.

Bemærk: Manglende data beregnet med placebo-baseret (CR) multipel imputation

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med resmetirom i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af metabolisk dysfunktionsassocieret steatohepatitis (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Betinget godkendelse

Dette lægemiddel er godkendt under "betingede omstændigheder". Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet. Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

5.2. Farmakokinetiske egenskaber

Efter dosering én gang dagligt opnås *steady state* typisk inden for 3-6 dages dosering. Resmetirom-eksponeringen ved *steady state* stiger dosisproportionalt mellem doser på 40 mg (0,5 gange den laveste godkendte anbefalede dosis) og 100 mg. Resmetirom-eksponeringen stiger mere end dosisproportionalt mellem doser på 100 mg og 200 mg (2 gange den højeste godkendte anbefalede dosis) med ca. 5,6 gange. Resmetirom-eksponeringen steg 1,5-3 gange efter dosering én gang dagligt. MGL-3623-metabolitten akkumuleres dog ikke. Den estimerede systemiske resmetirom-eksponering ved *steady state* hos MASH-patienter udledt af farmakokinetiske populationsmodeller er sammenfattet i tabel 7 nedenfor. Resmetirom-eksponeringen er den samme hos MASH-patienter med fibrosegrad F2 som hos MASH-patienter med fibrosegrad F3.

Tabel 7: Estimeret systemisk resmetirom-eksponering ved *steady state* hos MASH-patienter med fibrose (grad F2 og F3)

	Resmetirom 80 mg Gennemsnit (CV %)	Resmetirom 100 mg Gennemsnit (CV %)
C _{max,ss} (ng/ml)	773 (45,4)	953 (46,1)
AUC _{tau,ss} (ng*t/ml)	5.780 (66,1)	7.740 (71,8)

Absorption

Mediantiden til maksimal plasmakoncentration (T_{max}) for resmetirom er ca. 4 timer efter flere daglige doser resmetirom på 80 mg eller 100 mg.

Indvirkningen af mad

Samtidig indgivelse af et måltid med højt fedtindhold (ca. 150, 250 og 500-600 kalorier fra hhv. protein, kulhydrat og fedt) havde ingen klinisk relevant effekt på den orale biotilgængelighed af resmetirom. Samtidig indgivelse af føde resulterede i et fald på 33 % i $C_{\max}$, et fald på 11 % i AUC og en forsinkelse i median $T_{\max}$ på ca. 2 timer sammenholdt med fastende tilstand.

Fordeling

Det tilsyneladende fordelingsvolumen for resmetirom ved *steady state* (V_d/F) er tæt korreleret med legemsvægten. Baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse hos MASH-patienter med fibrosegrad F2/F3 og en median legemsvægt på 99 kg var det mediane V_d/F ved *steady state* 62,8 l. Resmetirom er over 99 % proteinbundet i plasma.

Biotransformation

In vitro-undersøgelser viste, at resmetirom delvist metaboliseres af CYP2C8 og er et substrat for transportører såsom OATP1B1, OATP1B3 og BCRP.

Resmetirom har to primære metabolitter: oxalsyre og MGL-3623. MGL-3623 er ca. 30 gange mindre potent ved THR- β end resmetirom. MGL-3623 udgjorde ca. 16 %, og oxalsyre udgjorde ca. 15 % af det samlede AUC i plasma i en massebalanceundersøgelse med gentagen oral dosering ved anvendelse af en resmetirom-dosis på 100 mg (opløsning). MGL-3623 akkumuleres ikke ved gentagen dosering af resmetirom.

Elimination

Baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse hos MASH-patienter med fibrosegrad F2/F3 er den mediane terminale plasmahalveringstid ($t_{1/2}$) for resmetirom 4,5 timer. Den gennemsnitlige tilsyneladende *clearance* (CL/F) ved *steady state* er 18,6 l/t (CV %: 64,4).

Særlige populationer

Nedsat leverfunktion

Anvendelse af resmetirom bør undgås hos patienter med dekomenseret cirrose. Moderat eller svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh B eller C) øger $C_{\max}$ og AUC for resmetirom, hvilket kan øge risikoen for bivirkninger.

Elimineringen af resmetirom og dets metabolit blev sammenlignet hos ikke-MASH-patienter med nedsat leverfunktion (let nedsat [N = 10], moderat nedsat [N = 10] og svært nedsat [N = 3] som angivet ved Child-Pugh-metoden) og deltagere med normal leverfunktion (n = 8) efter gentagen dosering af resmetirom 80 mg i 6 dage.

Sammenlignet med deltagere med normal leverfunktion var procentratioen for geometrisk AUC-middelværdi for resmetirom 115 %, 303 % og 2.350 % hos patienter med hhv. let, moderat og svært nedsat leverfunktion efter gentagen dosering af 80 mg i 6 dage. Procentratioen for geometriske middelværdier for $C_{\max}$ var hhv. 133 %, 196 % og 919 % (se pkt. 4.2).

Elimineringen af resmetirom og dets metabolit blev sammenlignet hos MASH-patienter med MASH-cirrose kategoriseret med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh A) og MASH uden cirrose efter gentagen dosering af resmetirom 100 mg i 6 dage. Den farmakokinetiske eliminering af resmetirom ændredes ikke hos patienter med MASH-cirrose med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh A) sammenholdt med patienter med MASH uden cirrose. Dosisjustering anbefales ikke hos patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh A-cirrose).

Resmetiroms sikkerhed og virkning er ikke klarlagt hos patienter med MASH-cirrose.

Nedsat nyrefunktion

Farmakokinetikken for resmetirom og dets metabolit MGL-3623 blev evalueret hos deltagere med let, moderat og svært nedsat nyrefunktion. Udskillelse gennem nyrerne er en mindre eliminationsvej. Hos deltagere med let og moderat nedsat nyrefunktion var eksponeringen for resmetirom sammenlignelig med eksponeringen hos deltagere med normal nyrefunktion og var ikke klinisk relevant. Hos deltagere med svært nedsat nyrefunktion ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) medførte gentagen dosering en stigning i AUC på ca. 1,5 gange og en stigning i C_{max} på ca. 1,3 gange for resmetirom sammenholdt med matchende raske deltagere. Eksponeringen for metabolitten MGL-3623 blev øget i mindre omfang. Disse stigninger forblev inden for den observerede variabilitet i den generelle population ved den anbefalede dosis. Det er vigtigt at bemærke, at de observerede ændringer i eksponeringen ikke var forbundet med klinisk betydningsfulde ændringer i farmakodynamiske markører (herunder thyroideahormoner, lipider og SHBG) eller sikkerhedssignaler. Dosisjustering anses derfor ikke for nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

Andre særlige populationer

Farmakokinetikken for resmetirom var ikke påvirket af alder (< 65 år og ≥ 65 år), køn eller etnisk oprindelse. Effekten af etnicitet blev ikke vurderet.

Resultaterne fra den farmakokinetiske populationsmodel tyder på hurtigere *clearance* af resmetirom hos patienter med større legemsvægt (se pkt. 4.2). Der blev i eksponering-respons-modellen for resmetirom ikke identificeret andre parametre end legemsvægt, som påvirkede effektparametrene.

5.3. Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser og genotoksicitet.

Karcinogenese

I et 2-årigt studie hos CD-1-mus medførte resmetirom leiomyom eller leiomyosarkom i uterus ved en dosis på 100 mg/kg/dag (51 gange den maksimale anbefalede dosis baseret på AUC). Der blev ikke observeret tumorfremkaldende effekt hos hunmus ved doser på op til 30 mg/kg/dag (14 gange den maksimale anbefalede dosis baseret på AUC) eller hos hanmus ved doser på op til 100 mg/kg/dag (35 gange den maksimale anbefalede dosis baseret på AUC).

I et 2-årigt studie hos Sprague-Dawley-rotter medførte resmetirom godartet fibroadenom i brystkirtlerne hos hanner ved en dosis på 30 mg/kg/dag (6,5 gange den maksimale anbefalede dosis baseret på AUC). Der blev ikke observeret tumorfremkaldende effekt hos hanrotter ved doser på op til 6 mg/kg/dag (3,7 gange den maksimale anbefalede dosis baseret på AUC) eller hos hunrotter ved doser på op til 30 mg/kg/dag (3,4 gange den maksimale anbefalede dosis baseret på AUC).

Fertilitets-, reproduktions- og udviklingstoksicitet

I en undersøgelse af fertilitet og tidlig fosterudvikling hos han- og hunrotter sås der ingen negativ virkning af resmetirom på fertilitet hos han- eller hunrotter, reproduktionsorganer, forplantningsevne eller tidlig fosterudvikling ved orale doser på op til 30 mg/kg/dag (6,9 og 2,6 gange den maksimale anbefalede dosis baseret på AUC for hhv. hanner og hunner).

Der sås ingen indvirkning på den embryoføtale udvikling hos drægtige rotter behandlet oralt med op til 100 mg/kg/dag (21 gange den maksimale anbefalede dosis baseret på AUC) eller hos drægtige kaniner behandlet oralt med op til 30 mg/kg/dag (2,8 gange den maksimale anbefalede dosis baseret på AUC) i perioden med organdannelse.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1. Hjælpemidler

Tabletterne

Mikrokrystallinsk cellulose
Mannitol
Croscarmellosematrik
Vandfri koloid silica
Magnesiumstearat

Filmovertrukne

Rezdiffra 60 mg filmovertrukne tabletter

Polyvinylalkohol
Titandioxid (E171)
Macrogol
Talkum

Rezdiffra 80 mg filmovertrukne tabletter

Polyvinylalkohol
Titandioxid (E171)
Macrogol
Talkum
Gul jernoxid (E172)

Rezdiffra 100 mg filmovertrukne tabletter

Polyvinylalkohol
Titandioxid (E171)
Macrogol
Talkum
Gul jernoxid (E172)
Rød jernoxid (E172)

6.2. Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3. Opbevaringstid

3 år.

6.4. Særlige opbevaringsforhold

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.

6.5. Emballagetype og pakningsstørrelser

Rezdiffra filmovertrukne tabletter leveres i PVC/PCTFE-blisterpakninger med aluminiumsfolie.

Pakningsstørrelse: 28 filmovertrukne tabletter.

6.6. Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Dublin
D06 H685
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FØRNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 18. august 2025

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
 BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
 VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
 MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
 HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
 LÆGEMIDLET**
- E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE
 FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF
 MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER
 GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene til indsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel er beskrevet i artikel 9 i forordning (EF) nr. 507/2006, og i overensstemmelse hermed skal markedsføringsindehaveren (MAH) indsende PSUR'er hver 6. måned.

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER
UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER
GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER**

Dette er en betinget markedsføringstilladelse, og i henhold til artikel 14-a i forordning (EF) nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
For at bekræfte virkningen og sikkerheden ved resmetirom hos voksne med metabolisk dysfunktionsassocieret steatohepatitis (MASH) uden cirrose med moderat til fremskreden leverfibrose (fibrosegrad F2-F3) skal indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlægge de endelige resultater af MGL-3196-11 (MAESTRO-NASH), et dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret fase 3-studie.	31. marts 2029
For at bekræfte virkningen og sikkerheden ved resmetirom hos voksne med metabolisk dysfunktionsassocieret steatohepatitis (MASH) uden cirrose med moderat til fremskreden leverfibrose (fibrosegrad F2-F3) skal indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlægge de endelige resultater af MGL-3196-19 (MAESTRO-NASH OUTCOMES), et dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret fase 3-studie.	31. marts 2028

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rezdiffra 60 mg filmovertrukne tabletter
resmetirom

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmoverttrukket tablet indeholder 60 mg resmetirom.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmoverttrukket tablet
28 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Dublin
D06 H685
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1962/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Rezdiffra 60 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rezdiffra 60 mg filmovertrukne tabletter
resmetirom

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rezdiffra 80 mg filmovertrukne tabletter
resmetirom

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmoverttrukket tablet indeholder 80 mg resmetirom.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmoverttrukket tablet
28 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Dublin
D06 H685
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1962/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Rezdiffra 80 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rezdiffra 80 mg filmovertrukne tabletter
resmetirom

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rezdiffra 100 mg filmovertrukne tabletter
resmetirom

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmoverttrukket tablet indeholder 100 mg resmetirom.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmoverttrukket tablet
28 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Dublin
D06 H685
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1962/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Rezdiffra 100 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rezdiffra 100 mg filmovertukne tabletter
resmetirom

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

A. Indlægsseddel: Information til patienten

Rezdiffra 60 mg filmoovertrukne tabletter
Rezdiffra 80 mg filmoovertrukne tabletter
Rezdiffra 100 mg filmoovertrukne tabletter
resmetirom

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selv om de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Rezdiffra
3. Sådan skal du tage Rezdiffra
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Rezdiffra indeholder det aktive stof resmetirom.

Rezdiffra er et lægemiddel, der anvendes hos voksne til behandling af metabolisk dysfunktion-associeret steatohepatitis (MASH). MASH er en leversygdom, hvor der ophobes fedt i leveren, hvilket kan medføre inflammation og skade på levercellerne. Rezdiffra anvendes hos voksne, som har oplevet inflammation og cellebeskadigelse, der medfører moderat ardannelse (fibrosegrad 2) eller signifikant ardannelse (fibrosegrad 3).

Det aktive stof i Rezdiffra, resmetirom, virker ved at binde til og aktivere proteinet thyroideahormonreceptor beta (THR- β) i en type leverceller, der kaldes hepatocytter. THR- β fungerer dårligere hos patienter med MASH. Ved at aktivere THR- β i leveren øger resmetirom fedtnedbrydningen. Derved reduceres den mængde fedt, der lagres i leveren, hvilket kan medvirke til at mindske inflammation og fibrose og forbedre leverfunktionen.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Rezdiffra

Tag ikke Rezdiffra

- hvis du er allergisk over for resmetirom eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Rezdiffra.

Fortæl det navnlig til lægen, hvis du:

- har andre leverproblemer end MASH, f.eks. en leverinfektion, herunder viral hepatitis (leverbetændelse forårsaget af en virusinfektion), eller en leversygdom, der involverer immunsystemet (kroppens naturlige forsvar). Dette omfatter autoimmun hepatitis (leverbetændelse forårsaget af immunsystemet, der angriber kroppens egne celler) og primær biliær cholangitis (leverskade, der opstår, når immunsystemet angriber galdegangene, som er de kanaler, der transporterer galde fra leveren)
- drikker alkohol eller har leverskader på grund af indtagelse af alkohol
- har galdeblæreproblemer, herunder galdesten (små sten, som typisk består af kolesterol, og som dannes i galdeblæren)

Børn og unge

Dette lægemiddel må ikke gives til børn og unge under 18 år. Sikkerheden og virkningen ved Rezdiffra hos børn og unge kendes ikke.

Brug af andre lægemidler sammen med Rezdiffra

Fortæl lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

Fortæl det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager nogen af følgende lægemidler, da disse lægemidler kan øge mængden af Rezdiffra i kroppen, hvilket kan øge risikoen for bivirkninger ved Rezdiffra:

- *clopidogrel* (til reduktion af blodets størkning)
- *deferasirox* (til fjernelse af overskydende jern fra kroppen)
- *gemfibrozil* (til sænkning af fedtindholdet i blodet)
- *teriflunomid* (til behandling af multipel sklerose)

Fortæl det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager nogen af følgende lægemidler, da Rezdiffra kan øge koncentrationen af disse lægemidler i kroppen, hvilket kan øge risikoen for bivirkninger ved disse lægemidler:

- *atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin* (en gruppe lægemidler kaldet statiner til sænkning af kolesterolniveauet)
- *pioglitazon* (eller andre såkaldte CYP2C8-substrater, en bestemt klasse lægemidler til behandling af diabetes)

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel.

Rezdiffra er ikke undersøgt hos gravide kvinder. Det frarådes at anvende Rezdiffra under graviditet.

Det vides ikke, om Rezdiffra kan udskilles i modermælken og påvirke barnet. Din læge vil hjælpe dig med at beslutte, om du skal stoppe med at amme eller undlade behandling med Rezdiffra, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet og fordelene ved Rezdiffra for moderen.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Dette lægemiddel påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Rezdiffra indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Rezdiffra

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Så meget skal du tage

Rezdiffra fås som en tablet, der tages gennem munden, og som kan tages med eller uden mad. Dosen af Rezdiffra er baseret på din legemsvægt. For patienter, der vejer:

- under 100 kg, er den anbefalede dosis 80 mg én gang dagligt.
- 100 kg eller derover, er den anbefalede dosis 100 mg én gang dagligt.

Lægen kan justere din dosis afhængigt af din leverfunktion, og hvis du tager visse lægemidler (se afsnittet "Brug af andre lægemidler sammen med Rezdiffra").

Hvis du har taget for meget Rezdiffra

Sig det til lægen, hvis du har taget for meget Rezdiffra eller tror, at du har taget for meget Rezdiffra.

Hvis du har glemt at tage Rezdiffra

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Tag den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt.

Hvis du holder op med at tage Rezdiffra

Du må ikke holde op med at tage Rezdiffra uden først at tale med lægen.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Du kan få kvalme og diarré, når du begynder at tage Rezdiffra. Disse bivirkninger er generelt milde og fortager sig ofte af sig selv i løbet af mindre end 3 uger. Hvis disse problemer ikke har fortaget sig inden for 3 uger, eller hvis de forværres, skal du kontakte lægen.

Meget almindelig (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 personer):

- diarré
- kvalme

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- kløe (pruritus)

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- opkastning
- mavesmerter
- forstoppelse
- udslæt
- svimmelhed

Sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer):

- betændelse i bugspytkirtlen som følge af blokering (obstruktiv pankreatitis)
- galdesten (cholelithiasis)
- galdeblærebetændelse (cholecystitis) eller problemer med bugspytkirtlen eller galdegangene
- kløende udslæt (urticaria)

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

- Unormale leverfunktionstest (levertoksicitet)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og blisterpakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Rezdiffra indeholder:

- Aktivt stof: resmetirom.
Hver filmovertrukket tablet indeholder:
 - Rezdiffra 60 mg: 60 mg resmetirom.
 - Rezdiffra 80 mg: 80 mg resmetirom.
 - Rezdiffra 100 mg: 100 mg resmetirom.
- Øvrige indholdsstoffer:
 - *Tabletterne*: Mikrokrystallinsk cellulose, mannitol, croscarmellose natrium (se punkt 2 "Rezdiffra indeholder natrium"), vandfri kolloid silica, magnesiumstearat.
 - *Filmovertræk*: Polyvinylalkohol, titandioxid (E171), macrogol, talkum.
 - Rezdiffra 80 mg filmovertrukne tabletter indeholder også gul jernoxid (E172).
 - Rezdiffra 100 mg filmovertrukne tabletter indeholder også gul jernoxid (E172) og rød jernoxid (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

Rezdiffra 60 mg filmovertrukne tabletter er hvide, ovale, filmovertrukne tabletter (6,4 mm x 12,2 mm) præget med "P60" på den ene side og glatte på den anden.

Rezdiffra 80 mg filmovertrukne tabletter er gule, ovale, filmovertrukne tabletter (7,1 mm x 13,5 mm) præget med "P80" på den ene side og glatte på den anden.

Rezdiffra 100 mg filmovertrukne tabletter er beige til lyserødlige, ovale, filmovertrukne tabletter (7,6 mm x 14,6 mm) præget med "P100" på den ene side og glatte på den anden.

Rezdiffra filmovertrukne tabletter leveres i PVC/PCTFE-blisterpakninger med aluminiumsfolie.

Pakningsstørrelse

28 filmovertrukne tabletter.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Dublin
D06 H685
Irland

Fremstiller

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Dette lægemiddel er godkendt under "betingede omstændigheder". Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet. Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om

året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk>.