

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Rezdiffra 60 mg filmuhúðaðar töflur
Rezdiffra 80 mg filmuhúðaðar töflur
Rezdiffra 100 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Rezdiffra 60 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 60 mg af resmetirómi.

Rezdiffra 80 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 80 mg af resmetirómi.

Rezdiffra 100 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg af resmetirómi.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Rezdiffra 60 mg filmuhúðaðar töflur

Hvítar, sporöskjulaga filmuhúðaðar töflur ígreypstar með „P60“ öðru megin og sléttar hinum megin. Stærð töflu er u.þ.b. 6,4 mm x 12,2 mm.

Rezdiffra 80 mg filmuhúðaðar töflur

Gular, sporöskjulaga filmuhúðaðar töflur ígreypstar með „P80“ öðru megin og sléttar hinum megin. Stærð töflu er u.þ.b. 7,1 mm x 13,5 mm.

Rezdiffra 100 mg filmuhúðaðar töflur

Drapplitaðar til bleikar, sporöskjulaga filmuhúðaðar töflur ígreypstar með „P100“ öðru megin og sléttar hinum megin. Stærð töflu er u.þ.b. 7,6 mm x 14,6 mm.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Rezdiffr er ætlað ásamt mataræði og hreyfingu til meðferðar hjá fullorðnum með fitulifrarkvilla sem tengist efnaskiptaröskun án skorpulifrar (noncirrhotic metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, MASH) ásamt miðlungi til langt genginni bandvefsmyndun í lifur (bandvefsmyndunarstig í lifur F2 til F3).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Skammturinn er í samræmi við líkamsþyngd sjúklingsins (sjá kafla 5.2):

- Fyrir sjúklinga sem vega < 100 kg er ráðlagður skammtur 80 mg til inntöku einu sinni á dag.
- Fyrir sjúklinga sem vega ≥ 100 kg er ráðlagður skammtur 100 mg til inntöku einu sinni á dag.

Gleymdir eða seinkaðir skammtar

Ef skammtur af resmetirómi gleymist á sjúklingurinn að taka næsta skammt á áætluðum tíma. Ekki skal tvöfalda skammtinn til að bæta upp fyrir skammt sem gleymdist.

CYP2C8 hemlar

Samhliða notkun resmetiróms og öflugra CYP2C8 hemla (t.d. gemfibrozíl) er ekki ráðlögð. Ef resmetiróm er notað samhliða miðlungs öflugum CYP2C8 hemli (t.d. klópídógreli, deferasiroxi, teriflúnómíði), skal minnka skammtinn af resmetirómi úr 100 mg í 80 mg fyrir sjúklinga sem vega ≥ 100 kg og úr 80 mg í 60 mg fyrir sjúklinga sem vega < 100 kg (sjá kafla 4.5).

Sérstakir sjúklingahópar

Skert lifrarstarfsemi

- *Vægt skert lifrarstarfsemi*

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh A). Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og virkni hjá sjúklingum með Child-Pugh A skorpulifur (sjá kafla 5.2).

- *Miðlungs eða verulega skert lifrarstarfsemi*

Aukin útsetning (C_{max} og AUC) fyrir resmetirómi hefur sést hjá sjúklingum með miðlungsmikla eða verulega skerðingu á lifrarstarfsemi. Ekki skal nota resmetiróm hjá sjúklingum með miðlungs til verulega skertrar lifrarstarfsemi (Child-Pugh B eða C) (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

- *Vægt skert nýrnastarfsemi (eGFR 60 til 89 ml/mín³), miðlungs skert nýrnastarfsemi (eGFR 30 til 59 ml/mín) og verulega skert nýrnastarfsemi (eGFR 15 til 29 ml/mín)*

Ekki er mælt með skammtaaðlögun resmetiróms hjá sjúklingum með vægt, miðlungs eða verulega skerta nýrnastarfsemi. Við miðlungs eða verulega skerta nýrnastarfsemi er aukningin á útsetningu innan áætlaðs breytileika útsetningar (sjá kafla 5.2).

Aldraðir

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum ≥ 65 ára. (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun resmetiróms hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Resmetiróm má taka með eða án matar (sjá kafla 5.2).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Gallblöðrutilvik

Í klínískum rannsóknum kom gallblöðrubólga oftast fram hjá sjúklingum sem fengu resmetiróm en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Ef grunur leikur á gallsteinaveiki er mælt með greiningarrannsóknum á gallblöðru og viðeigandi klínískri eftirfylgni.

Notkun við öðrum lifrarsjúkdómum

Resmetiróm hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með aðra undirliggjandi lifrarsjúkdóma. Gæta skal varúðar við notkun resmetiróms hjá sjúklingum með MASH og aðra undirliggjandi lifrarsjúkdóma, eins og sjálfsmæmissjúkdóma í lifur eða virka veirulifrabólgu. Gæta skal varúðar við notkun resmetiróms hjá sjúklingum með lifrarsjúkdóm sem tengist áfengi.

Lifrarensím

Frankvæmið reglulega eftirlit með lifrarensímum meðan á meðferð stendur. Ef grunur leikur á eiturvefnum á lifur skal stöðva meðferð með resmetirómi og halda áfram að fylgjast með efnaskiptum lifrar.

Natríuminnihald

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Resmetiróm umbrotnast að hluta til fyrir tilstilli CYP2C8.

Áhrif annarra lyfja á resmetiróm

CYP2C8 hemlar

Klópídógrei, sem er miðlungs öflugur CYP2C8 hemill, jók útsetningu fyrir resmetirómi (1,3-falt fyrir C_{max} og 1,7-falt fyrir AUC) hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum. Mælt er með skammtaöðlögum resmetiróms þegar það er notað samhliða miðlungs öflugum CYP2C8 hemlum. Þar sem meiri aukning er væntanleg með öflugum hemlum (t.d. gemfíbrózíli) er notkun þeirra ekki ráðlögð (sjá kafla 4.2).

Áhrif resmetiróms á önnur lyf

HMG-CoA redúktasahemlar (statín)

Áhrif resmetiróms á lyfjahlvörf statína (þ.e. simvastatíns, rósuvastatíns, pravastatíns og atorvastatíns) voru metin í rannsóknum á heilbrigðum einstaklingum:

- Simvastatín: AUC jókst 1,7-falt og C_{max} 1,4-falt eftir stakan skammt af 20 mg af simvastatíni með resmetirómi (100 mg/dag).

- Rósuvastatín: AUC jókst 1,4-falt og C_{max} 1,8-falt eftir stakan skammt af 20 mg af simvastatíni ásamt resmetirómi (100 mg/dag).
- Pravastatín: AUC jókst 1,4-falt og C_{max} 1,3-falt eftir stakan skammt af 40 mg af pravastatíni ásamt resmetirómi (100 mg/dag).
- Atorvastatín: AUC jókst 1,4-falt án breytinga á C_{max} eftir stakan skammt af atorvastatíni 20 mg með resmetirómi (100 mg/dag).

Rósuvastatín og simvastatín skammtar skulu takmarkast við 20 mg á dag og pravastatín og atorvastatín skammtar skulu takmarkast við 40 mg á dag.

CYP2C8 hvarfefni

Resmetiróm er hvarfefni og vægur hemill CYP2C8. Í klínískri rannsókn á heilbrigðum einstaklingum leiddi samhliða gjöf stakskammts af pioglitazóni (15 mg) til inntöku, miðlungsnæmu CYP2C8 hvarfefni, og resmetiróms (100 mg/dag) til 1,5-faldrar aukningar á AUC fyrir pioglitazóni, án breytinga á C_{max} .

Þó að ekki sé þörf á skammtaaðlögun er mælt með klínísku eftirliti ef resmetiróm er notað með ákveðnum CYP2C8 hvarfefnum, þar sem lítilsháttar aukning á útsetningu getur leitt til alvarlegra eða skammtatengdra aukaverkana.

OATP1B1, OATP1B3 og BCRP hemlar

Engir klínískt marktækir munur kom fram á lyfjahvörfum resmetiróms við notkun samhliða ciclósþóríns (OATP1B1/1B3 og BCRP hemill).

Warfarín

Hjá heilbrigðum einstaklingum með stöðugt INR, hafði gjöf resmetiróms (100 mg/dag) yfir marga daga lágmarksáhrif á AUC og C_{max} fyrir R- og S-warfarín. Ekki er þörf á aðlögun skammta.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun resmetiróms hjá þunguðum konum. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3).

Sem varúðarráðstöfun er æskilegt að forðast notkun resmetiróms á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort resmetiróm/eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólki. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir nýbura/ungabörn.

Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða stöðva tímabundið meðferð með resmetirómi.

Frjósemi

Engin gögn um frjósemi eru til fyrir menn. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna áhrifa á frjósemi (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Resmetiróm hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um voru niðurgangur, ógleði og kláði.

Niðurgangur sem venjulega kom fram við upphaf meðferðar, var vægur til miðlungs alvarlegur og gekk yfir af sjálfu sér og lagaðist að meðaltali á 2 til 3 vikum. Miðgildi tíma þar til niðurgangur hafði lagast að fullu var 3 til 4 vikur. Ógleði kom fram við upphaf meðferðar og var væg til miðlungs slæm, algengari hjá kvenkyns sjúklingum.

Önnur mjög sjaldgæf tilvik voru meðal annars gallblöðrubólga og ofsakláði.

Algengasta ástæðan fyrir því að þátttakendur hættu meðferð í öllum aldurshópum var að þeir ákváðu sjálfir að hætta meðferð.

Tafla yfir aukaverkanir

Nema annað sé tekið fram er tíðni aukaverkana í töflu 1 byggð á tíðni aukaverkana af öllum orsökum sem greint var frá hjá sjúklingum sem var slembiraðað í tvíblinda meðferðarhópa í 3. fasa klínískum rannsóknum (MAESTRO-NASH og MAESTRO-NAFLD-1).

Aukaverkanir eru útlistaðar eftir MedDRA flokkun eftir líffærum og tíðni: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp eftir minnkandi alvarleika.

Tafla 1: Listi yfir aukaverkanir í MAESTRO-NASH og MAESTRO-NAFLD-1

Flokkun eftir líffærum	Tíðni: Aukaverkanir
Taugakerfi	Sjaldgæfar: Sundl
Meltingarfæri	Mjög algengar: Niðurgangur, ógleði Sjaldgæfar: Kviðverkir, hægðatregða, uppköst Mjög sjaldgæfar: Teppubólga í brisi ²
Lifur og gall	Mjög sjaldgæfar: Gallblöðrubólga ^{1,2} , gallsteinaveiki Tíðni ekki þekkt: Eiturverkanir á lifur
Húð og undirhúð	Algengar: Kláði Sjaldgæfar: Útbrot Mjög sjaldgæfar: Ofsakláði

¹ Hugtakið „gallblöðrubólga“ felur í sér kjörheitin gallsteinar, gallrásarkveisa, gallrásarvíkkun, gallblöðrubólga, bráð gallblöðrubólga, langvinn gallblöðrubólga og gallrásarbólga.

² Hærrí tíðni gallblöðrubólgu og teppubólgu í brisi (gallsteinar) sást í meðferðarhópunum samanborið við lyfleysuhópinn. Hins vegar var leiðrétt tíðni útsetningar (Exposure Adjusted Incidence Rates, EAIR) fyrir þessi tilvik lægri en 1 ár fyrir 100 sjúklingaár (patient years, PY) fyrir alla meðferðarhópa.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Hækkun lifrarensíma

Væg hækkun á meðalgildum alanínamínótransferasa (ALAT) og aspartatamínótransferasa (ASAT) kom fram á fyrstu 4 vikunum eftir að meðferð með resmetirómi hófst. Þessar hækkunir voru algengari hjá sjúklingum sem voru samhliða á statínmeðferð. Í báðum hópum sem fengu resmetiróm var meðalhækkun á ALAT og ASAT gildum minni en 1,5 sinnum upphafsgildi 4 vikum eftir að meðferð hófst. Þessi gildi náðu upphafsgildi aftur um það bil 8 vikum eftir að meðferð hófst.

Prófanir á skjaldkirtilsstarfsemi

Eftir 12 mánaða meðferð lækkuðu gildi á forhormón-lausu T4 (FT4) um að meðaltali 2% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu, 13% hjá sjúklingum sem fengu resmetiróm 80 mg einu sinni á dag og 17% hjá sjúklingum sem fengu resmetiróm 100 mg einu sinni á dag, með lágmarksbreytingum á virka hormóninu T3 eða TSH. Engar klínískar niðurstöður tengdust lækkun á FT4.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Af þeim 1.794 sjúklingum með MASH í klínískum rannsóknum á resmetirómi sem fengu ráðlagðan skammt (80 mg eða 100 mg) voru 440 (25%) 65 ára eða eldri og 54 (3%) voru 75 ára eða eldri. Tíðni eldri sjúklinga $\geq$ 65 ára sem hættu meðferð í MAESTRO-NASH var hærri í 100 mg skammtahópnum en í 80 mg skammtahópnum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtn

Í klínískum rannsóknum á heilbrigðum einstaklingum var hæsti skammturinn sem prófaður var af resmetirómi 200 mg einu sinni á dag í allt að 14 daga, án þess að tilkynnt hafi verið um aukalegar aukaverkanir.

Ef ofskömmtn á sér stað skal fylgjast með sjúklingnum með tilliti til teikna og einkenna aukaverkana (sjá kafla 4.8), og veita skal stuðningsmeðferð eftir þörfum.

Ólíklegt er að lyfið fjarlægist við blóðskilun vegna mikillar próteinbindingar (sjá kafla 5.2).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Gall- og lifrarlyf, lifrarlyf, ATC-flokkur: A05BA11.

Verkunarháttur

Resmetiróm er lifrarmiðaður hlutaörvi fyrir skjaldkirtilshormónaviðtaka beta (THR- β). Resmetiróm framkallaði 83,8% af hámarkssvörun samanborið við þríjóðtýrónín (T3), með EC₅₀ upp á 0,21 μ M í *in vitro* virkniprófi fyrir THR- β virkjun. Sama virknipróf fyrir örvun skjaldkirtilshormónaviðtaka alfa (THR- α) sýndi 48,6% virkni resmetiróms samanborið við T3, með EC₅₀ upp á 3,74 μ M. THR- β er ríkjandi tilbrigði THR í lifur. Örvun THR- β í lifur bætir starfsemi hvatbera og fituefnaskipti og eykur fitusýru- β -oxun, sem dregur úr eiturverkunum fitu í lifur, bólgu og bandvefsmyndun í lifur. THR- β örvun resmetiróms sem verkar á lifur er sérstaklega mikilvæg í meðferð við MASH og leiðir til lágmarks virkni THR- α í vefjum utan marka eins og hjarta og beinum.

Lyfhrif

Fituinnihald í lifur

Resmetiróm minnkar fituinnihald lifrar eins og það er mælt með segulómun-prótónþéttni fituþáttar (magnetic resonance imaging-proton density fat fraction (MRI-PDFF)) og FibroScan stýrðri hömlunarbreytu (controlled attenuation parameter (CAP)). Minnkun á fituinnihaldi lifrar með segulómun MRI-PDFF sást eftir 16 (fyrsta mat) og 52 vikna meðferð. Minnkun á fituinnihaldi lifrar samkvæmt CAP sást eftir 52 vikna meðferð.

Minnkun lípíða

Resmetiróm minnkaði magn lágbéttu lípópróteina (LDL) kólesteróls, apólípópróteins B, lípópróteins (a) og þríglýseríða í blóði. Lækkun á öllum endapunktum blóðfitu kom fyrst fram eftir 4 vikur (fyrsta mat) og hélst í 24 vikur og út 52 vikur meðferðar.

Forhormón FT4

Minnkuð þéttni forhormónsins FT4 sást við fyrsta mat eftir 4 vikna meðferð. Svipuð lækkun á FT4 sást meðan á meðferð stóð.

Kynhormónabindandi glóbúlín (SHBG)

Resmetiróm jók þéttu kynhormónabindandi glóbúlíns (SHBG) við fyrsta mat eftir 4 vikna meðferð og við lengri meðferðartíma; í 52. viku hafði SHBG aukist frá upphafsgildi um 145% (95% öryggisbil: 128, 160%) fyrir 80 mg, 205% (95% öryggisbil: 182, 229%) fyrir 100 mg og -0,4% (95% öryggisbil: -4, 2%) fyrir lyfleysu. Engar þekktar aukaverkanir tengdust hækkun á SHBG.

Raflífeðlisfræði hjartans

Við skammtinn 200 mg sem gefinn var í 7 daga lengdi resmetiróm hvorki QT-bili, PR-bil, QRS-bil né hafði áhrif á hjartsláttartíðni í rannsókn hjá heilbrigðum einstaklingum.

Verkun og öryggi

Virgni resmetiróms var rannsökuð í einni fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri, klínískri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá sjúklingum með MASH með bandvefsmyndun í lifur (MAESTRO-NASH). Greining á 54 mánaða niðurstöðum MAESTRO-NASH rannsóknarinnar er enn í gangi. Tvíþættu aðalendapunktur 52 vikna greiningarinnar eru áhrif resmetiróms samanborið við lyfleysu á: 1) hlutfall sjúklinga með hjöðnun NASH (blöðrumyndun 0, bólga 0,1) sem tengdist að minnsta kosti tveggja stiga lækkun á NAFLD-virknistigi (NAS) og án versnunar á bandvefsmyndun greint með lifrarsýni, og 2) vefjafræðilegur bati frá upphafsgildi sem sýnt var fram á með að minnsta kosti eins stigs bata á bandvefsmyndun (NASH Clinical Research Network [CRN] kerfi) greint með lifrarsýni án versnunar á NAS (samtals þrír NAS þættir: blöðrumyndun, bólga og fitukvilli).

Sjúklingar með áhættuþætti fyrir efnaskipti tóku þátt MAESTRO-NASH rannsókninni, sem voru með lifrarvefjasýni í upphafi eða nýlegt, sem sýndi NASH með NAS upp á a.m.k. 4 og bandvefsmyndun í lifur á stigi 2 eða 3.

52 vikna matið náði yfir 917 sjúklinga með F2 eða F3 bandvefsmyndun sem fengu resmetiróm 80 mg (n=306), resmetiróm 100 mg (n=308) eða lyfleysu (n=303) einu sinni á dag, auk lífsstílsráðgjafar um mataræði og hreyfingu. Sjúklingar voru á stöðugum skömmtum af lyfjum við sykursýki, blóðfituröskun og háþrýstingi. Sjúklingum var lagskipt eftir upphafsgildi sykursýki af tegund 2 (til staðar/ekki til staðar) og bandvefsmyndunarstigi.

Lýðfræðilegar upplýsingar og sjúkdómseinkenni við upphaf voru í jafnvægi milli meðferðarhópanna. Meðalaldur (staðalfrávik) við upphaf rannsóknar var 57 (11) ár. 25% sjúklinga voru eldri en 65 ára og 2% sjúklinga voru 75 ára eða eldri. Í heildina voru 56% af þátttakendum konur, 21% voru af rómönskum uppruna og kynþættir skiptust í 89% hvítir, 3% af öðrum kynþáttum, 3% asískir og 2% svartir. Meðal líkamspyngdarstuðullinn (BMI) var 36 (7) og meðalþyngd var 101 (23) kg. Upphafseinkenni sjúkdómsins og fylgisjúkdóma eru sýnd í töflu 2.

Tafla 2: Upphafseinkenni sjúkdóma og fylgisjúkdóma hjá F2 og F3 stigs sjúklingum í MAESTRO-NASH

	Heild (N=917)
Sykursýki af tegund 2, n (%)	614 (67)
Háþrýstingur, n (%)	715 (78)
Blóðfituröskun, n (%)	652 (71)
Notkun statín lyfja, n (%)	441 (48)
Notkun þýroxíns, n (%)	124 (14)
FibroScan VCTE (kPa), miðgildi (Q1, Q3)	12 (10, 15)
FibroScan CAP (dB/m), miðgildi (Q1, Q3)	350 (321, 378)
Segulómun MRI-PDFF (%), miðgildi (Q1, Q3)	17 (13, 22)
Bandvefsmyndunarstig	
F2, n (%)	319 (35)
F3, n (%)	583 (64)
NAS við skimun ≥ 5 , n (%)	770 (84)
ELF stig (n = 905), miðgildi (Q1, Q3)	9,7 (9,2; 10,4)
Fib-4 stuðull (n = 915), miðgildi (Q1, Q3)	1,3 (1,0; 1,8)

Athugið: Sjúklingar sem voru endurmetnir sem F4 við upphaf rannsóknar voru taldir til F3 hópsins í tilgangi lagskiptingar og greiningar og eru taldir með í F3 tölunum.

80 og 100 mg skammtar af resmetirómi náðu báðum aðalendapunktum með tölfræðilega marktækum bata samanborið við lyfleysu hvað varðar bata á NASH og bata á bandvefsmyndun (um 1 stig) (tafla 3). Vikmarkabil fyrir aðra endapunkta rannsóknarinnar var ekki leiðrétt fyrir margar ákvarðanir. Bati á NASH stigi og hjöðnun bandvefsmyndunar var sambærileg óháð aldri, kyni, sykursýkisástands og upphafsstigi bandvefsmyndun. NASH hjöðnun og bætt bandvefsmyndun (samanlagt) og annars stigs minnkun bandvefsmyndunar voru einnig betri við báða skammta af resmetirómi samanborið við lyfleysu (tafla 3).

Tafla 3: Áhrif resmetiróms hjá sjúklingum með F2/F3 gildi í viku 52 á aðalendapunkta lifrarsýnatöku í MAESTRO-NASH rannsókninni

Endapunktur viku 52	Resmetiróm 80 mg (N = 300)	Resmetiróm 100 mg (N = 306)	Lyfleysa (N = 300)
NASH hjöðnun (%)	26	30	10
% munur samanborið við lyfleysu (95% öryggisbil)	16 (11; 22)	21 (15; 26)	
p-gildi	< 0,0001	< 0,0001	
Bati á bandvefsmyndun (%)	27	29	17
% munur samanborið við lyfleysu (95% öryggisbil)	9 (4; 15)	12 (6; 18)	
p-gildi	0,0017	< 0,0001	

Athugið: Gögn sem vantaði voru talin með þeim sem svöruðu ekki meðferð. Að auki voru 11 sjúklingar útilokaðir þar sem lifrarsýnatöku var frestað utan greiningargluggans vegna vandamála tengdum COVID.

Lækkun frá upphafsgildi lifrarensíma hjá sjúklingum sem fengu resmetiróm samanborið við lyfleysu sást í 12. viku og hélt áfram að minnka yfir eitt ár (tafla 4).

Tafla 4: Meðalhluftfallsbreyting frá upphafsgildi fram að viku 48 á lifrarensímum hjá sjúklingum með F2-F3 gildi – ANCOVA með margfeldistilreiknun á grundvelli lyfleysu (CR) (Vika 52 breyttur meðferðarhópur samkvæmt meðferðaráætlun – F2/F3)

Færibreytur	Resmetiróm 80 mg N = 305	Resmetiróm 100 mg N = 308	Lyfleysa N = 303
ALAT (% CFB)	-17,2	-22,5	1,0
Samanborið við lyfleysu	-18,2 (-27,0; -9,5)	-23,6 (-32,5; -14,7)	

ASAT (% CFB)	-13,8	-18,7	3,6
Samanborið við lyfleysu	-17,4 (-25,7; -9,1)	-22,2 (-30,7; -13,8)	
GGT (% CFB)	-21,8	-27,4	5,7
Samanborið við lyfleysu	-27,5 (-36,8; -18,1)	-32,0 (-42,7; -23,4)	

ANCOVA = greining á tvíveldissamstæðu (analysis of covariance); %CFB (change from baseline) = hlutfallsbreyting frá upphafsgildi; CI = öryggisbil; CR=afrit til hliðsjónar

Athugið: n = fjöldir sjúklinga sem var notaður til að reikna LSM eftir tilreikning (tilreiknun var ekki notuð fyrir sjúklinga sem ekki höfðu gögn í upphafi).

Athugið: Sjúklingar sem voru með F3 þegar þeir voru úrskurðaðir sem gildir í rannsóknina en voru endurmetnir sem F4 við upphaf hennar samkvæmt meinafræðingi eru teknir með í þessa greiningu

% CFB = hlutfallsbreyting frá upphafsgildi.

Fyrir fjölda NASH lífmerkja, hjá sjúklingum með hækkað upphafsgildi, kom meiri bati frá upphafi til viku 52 fram hjá sjúklingum sem fengu resmetiróm samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu, þ.m.t. CK-18, ELF stig, PIIINP, TIMP-1 og hýalúronsýra (hyaluronic acid, HA).

Niðurstöður endapunkta myndgreiningar studdu almennt við aðalmatið eins og fram kemur í eftirfarandi töflu (Tafla 5).

Tafla 5: Meðalbreytinga á endapunktum myndgreiningar frá upphafsgildi í viku 52 hjá sjúklingum með F2-F3 – ANCOVA með margfeldistilreiknun á grundvelli lyfleysu (CR) (vika 52 breyttur meðferðarhópur samkvæmt meðferðaráætlun – F2/F3)

Færibreytur	Resmetiróm 80 mg	Resmetiróm 100 mg	Lyfleysa
N	294	299	290
Fibroscan VCTE (kPa) (CFB)	-2,3	-3,0	-1,5
Samanborið við lyfleysu (95% öryggisbil)	-0,82 (-1,7; 0,01)	-1,5 (-2,4; -0,7)	
N	291	298	289
Fibroscan CAP (dB/m) (CFB)	-36,0	-37,1	-15,0
Samanborið við lyfleysu (95% öryggisbil)	-21,0 (-30,5; -11,6)	-22,2 (-31,4; -12,9)	

ANCOVA = greining á tvíveldissamstæðu (analysis of covariance); CFB (change from baseline) = hlutfallsbreyting frá upphafsgildi; CI = öryggisbil; CR=afrit til hliðsjónar

Athugið: n = fjöldir sjúklinga sem var notaður til að reikna LSM eftir tilreikning (tilreiknun var ekki notuð fyrir sjúklinga sem ekki höfðu gögn í upphafi).

Athugið: Sjúklingar sem voru með F3 þegar þeir voru úrskurðaðir sem gildir í rannsóknina en voru endurmetnir sem F4 við upphaf hennar samkvæmt meinafræðingi eru teknir með í þessa greiningu

Resmetiróm minnkaði fituagnir og fitupróteinagnir í meira mæli en lyfleysa (tafla 6). Í 24 viku lækkaði resmetiróm marktækt LDL-C, lykil aukaendapunktur MAESTRO-NASH, við báða rannsakaða skammta.

Tafla 6: Meðalhluftallsbreyting frá upphafsgildi fram að viku 52 í LDL-C hjá sjúklingum með F2-F3

Færibreytur	Resmetiróm 80 mg	Resmetiróm 100 mg	Lyfleysa
N	305	308	303
LDL-C (% CFB)	-13,3	-17,6	0
Samanborið við lyfleysu	-13,5 (-17,9; -9,5)	-17,9 (-22,0; -13,8)	

Athugið: N er byggt á 917 sjúklingum í heild að frádregnum einum sjúklingi í Resmetiróm 80 mg hópnun sem hafði ekki upphafsgildi fyrir LDL-C.

Athugið: Gögn sem vantar voru tilreiknuð með margfeldistilreiknun á grundvelli lyfleysu (CR)

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á resmetirómi hjá einum eða fleiri undirhópum barna við meðhöndlun á fitulifrarkvilla sem tengist efnaskiptaröskun án skorpulifrar (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Skilyrt samþykki

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er eftir frekari gögnum um lyfið. Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

5.2 Lyfjahvörf

Við skammtagið einu sinni á dag næst jafnvægi venjulega innan 3 til 6 daga. Útsetning fyrir resmetiróm í jafnvægi eykst í hlutfalli við skammta frá 40 mg (0,5 sinnum lægsti samþykkti ráðlagði skammturinn) að 100 mg. Útsetning fyrir resmetirómi eykst meira en í hlutfalli við skammta frá 100 mg að 200 mg (2 sinnum hæðsti samþykkti ráðlagði skammturinn) eða um 5,6-falt. Útsetning fyrir resmetirómi jókst 1,5- til 3-falt eftir skömmtun einu sinni á dag; þó safnast MGL-3623 umbrotsefnið ekki upp. Áætluð altæk útsetning fyrir resmetirómi við jafnvægi hjá sjúklingum með MASH á grundvelli þýðisgreiningar á lyfjahvarfalíkani er tekin saman í töflu 7 hér að neðan. Útsetning fyrir resmetirómi er svipuð hjá sjúklingum með MASH með bandvefsmyndun á stigi F2 og F3.

Tafla 7: Áætluð altæk útsetning fyrir resmetiróm við jafnvægi hjá sjúklingum með MASH með bandvefsmyndun (F2 og F3)

	Resmetiróm 80 mg Meðaltal (CV%)	Resmetiróm 100 mg Meðaltal (CV%)
$C_{max,ss}$ (ng/ml)	773 (45,4)	953 (46,1)
$AUC_{tau,ss}$ (ng*klst./ml)	5.780 (66,1)	7.740 (71,8)

Frásög

Miðgildi tíma sem það tekur resmetiróm að ná hámarksþéttu í plasma (T_{max}) er um það bil 4 klukkustundir eftir endurtekna dagskammta af resmetirómi 80 mg eða 100 mg.

Áhrif matar

Samhliða gjöf með fituríkri máltíð (u.þ.b. 150 hitaeiningar úr próteini, 250 úr kolvetni og 500-600 úr fitu), hafði engin klínískt marktæk áhrif á aðgengi resmetiróms eftir inntöku. Samhliða neysla matar leiddi til 33% lækkunar á C_{max} , 11% lækkun á AUC og seinkun á T_{max} um 2 klukkutíma í samanburði við fastandi ástand.

Dreifing

Dreifingarrúmmál við jafnvægi (Vd/F) resmetiróms fylgir náð líkamsþyngd. Samkvæmt lyfjahvarfagreiningu á þýði hjá MASH sjúklingum með bandvefsmyndun á stigi F2/F3 og miðgildi líkamsþyngdar 99 kg, var miðgildi Vd/F við jafnvægi 62,8 l. Resmetiróm er yfir 99% próteinbundið í plasma.

Umbrot

Rannsóknir *in vitro* sýndu að resmetiróm er að hluta til umbrotið af CYP2C8 og er hvarfefni flutningspróteina þar á meðal OATP1B1, OATP1B3 og BCRP.

Resmetiróm hefur tvö aðalumbrotsefni: oxalsýru og MGL-3623. MGL-3623 sem er um það bil 30 sinnum minna virkt við THR- β en resmetiróm. MGL-3623 stóð fyrir um það bil 16% og oxalsýra fyrir um það bil 15% af heildar AUC í plasma í massajafnvægisrannsókn við endurtekna skammta til inntöku með 100 mg skammti af resmetiróm lausn. MGL-3623 safnast ekki upp eftir endurtekna skammta af resmetirómi.

Brotthvarf

Samkvæmt lyfjahvarfagreiningu á þýði, hjá MASH sjúklingum með bandvefsmýndun af stigi F2/F3 var miðgildi lokahelmingunartíma resmetiróms í plasma ($t_{1/2}$) 4,5 klukkustundir. Meðal úthreinsun sem sást (CL/F) við jafnvægi var 18,6 (64,4%) l/klst.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert lifrarstarfsemi

Forðast skal notkun resmetiróms hjá sjúklingum með ómeðhöndlaða skorpulifur. Miðlungs eða verulega skert lifrarstarfsemi (Child-Pugh B eða C) eykur C_{max} og AUC fyrir resmetiróm, sem getur aukið hættuna á aukaverkunum.

Brotthvarf resmetiróms og umbrotsefnis þess var borið saman hjá sjúklingum með lifrabilun en ekki með MASH (væg [N = 10], miðlungs skert [N = 10] og verulega skert [N = 3] samkvæmt Child-Pugh flokkun) og hjá einstaklingum með eðlilega lifrarstarfsemi (N = 8) eftir endurtekna 80 mg skammta af resmetirómi í 6 daga.

Í samanburði við einstaklinga með eðlilega lifrarstarfsemi, eftir endurtekna 80 mg skammta í 6 daga, var hlutfall margfeldismeðaltals AUC fyrir resmetiróm 115% fyrir sjúklinga með vægt skerta lifrarstarfsemi, 303% með miðlungs skerta lifrarstarfsemi og 2.350% fyrir sjúklinga með verulega skerta lifrarstarfsemi. Hlutfallið fyrir margfeldismeðaltal C_{max} er 133%, 196% og 919% talið upp í sömu röð (sjá kafla 4.2).

Brotthvarf resmetiróms og umbrotsefnis þess var borið saman hjá sjúklingum með MASH, þar sem MASH skorpulifur var flokkuð sem væg skerðing á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A) og hjá sjúklingum með MASH án skorpulifur eftir endurtekna 100 mg skammta af resmetirómi í 6 daga. Lyfjahlvörð (PK) resmetiróms breyttust ekki hjá sjúklingum með MASH skorpulifur og vægt skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A) samanborið við sjúklinga með MASH án skorpulifur. Ekki er þörf á skammtaöðlun hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh A skorpulifur).

Öryggi og verkun resmetiróms hefur ekki verið staðfest hjá sjúklingum með MASH skorpulifur.

Skert nýrnastarfsemi

Lyfjahlvörð resmetiróms og umbrotsefnis þess MGL-3623 voru metin hjá einstaklingum með vægt, miðlungs og verulega skerta nýrnastarfsemi. Brotthvarf um nýru er minniháttar brotthvarfsleið. Hjá sjúklingum með væga og miðlungs mikla skerðingu á nýrnastarfsemi var útsetning fyrir resmetirómi sambærileg við þá sem kom fram hjá einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi og hafði ekki klíniska þýðingu. Hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi ($eGFR < 30$ ml/mín/1,73 m²) leiddi endurtekin skömmtun til um það bil 1,5-faldrar aukningar á AUC og 1,3-faldrar aukningar á C_{max} fyrir resmetiróm samanborið við samsvarandi heilbrigða samanburðarhópa. Útsetning fyrir umbrotsefninu MGL-3623 jókst í minna mæli. Þessar hækkunarir voru innan þeirra viðmiða sem almennt sjást hjá einstaklingum við ráðlagðan skammt. Mikilvægt er að hafa í huga að breytingar á útsetningu tengdust ekki klínískt marktækum breytingum á lyfhrifamörkum (þar á meðal skjaldkirtilshormónum, lípíðum og SHBG) eða öryggisboðum. Þess vegna er ekki er þörf á skammtaöðlun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2).

Aðrir sérstakir sjúklingahópar

Aldur (< 65 ár og ≥ 65 ár), kyn og kynþáttur höfðu ekki áhrif á lyfjahlvörð (PK) resmetiróms. Áhrif þjóðernis voru ekki metin.

Niðurstöður úr lyfjahvarfalíkani (PK) fyrir þýði benda til hraðari úthreinsunar resmetiróms hjá sjúklingum með meiri líkamsþyngd (sjá kafla 4.2). Ekki var borin kennsl á aðra breytu en líkamsþyngd í líkani fyrir svörun við útsetningu fyrir resmetirómi sem hafði áhrif á verkunarhætti.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta og eiturverkunum á erfðaefni.

Krabbameinsvaldandi áhrif

Í tveggja ára rannsókn á CD-1 músunum olli resmetiróm sléttvöðvaæxli eða sléttvöðvasarkeimi í legi í skammti sem nam 100 mg/kg/dag (51 sinnum ráðlagður hámarksskammtur byggt á AUC). Engin æxlisvaldandi áhrif komu fram hjá kvenkyns músunum við skammta allt að 30 mg/kg/dag (14 sinnum ráðlagður hámarksskammtur byggt á AUC) eða hjá karlkyns músunum í skömmtum allt að 100 mg/kg/dag (35 sinnum ráðlagður hámarksskammtur byggt á AUC).

Í tveggja ára rannsókn á Sprague-Dawley rottum olli resmetiróm góðkynja trefjakirtilæxli í brjóstskirtlum karlkyns rotta í skammti sem nam 30 mg/kg/dag (6,5 sinnum ráðlagður hámarksskammtur byggt á AUC). Hvorki komu fram æxlisvaldandi áhrif hjá karlkyns rottum við skammta allt að 6 mg/kg/dag (3,7 sinnum ráðlagður hámarksskammtur byggt á AUC) né hjá kvenkyns rottum við skammta allt að 30 mg/kg/dag (3,4 sinnum ráðlagður hámarksskammtur byggt á AUC).

Frjósemi, eituráhrif á æxlun og þroska

Í rannsókn á frjósemi og snemmbroska fósturvísu hjá karlkyns og kvenkyns rottum komu hvorki fram áhrif resmetiróms á frjósemi, æxlunarfæri, starfsemi æxlunarfæra né snemmbæran þroska fósturvísa við inntöku skammta sem námu allt að 30 mg/kg/dag (6,9 sinnum ráðlagður hámarksskammtur byggt á AUC fyrir karlkyns og 2,6 sinnum fyrir kvenkyns rottur).

Hvorki komu fram áhrif á þroska fósturvísa og fósturs hjá ungafullum rottum sem fengu allt að 100 mg/kg/dag til inntöku (21 sinnum ráðlagður hámarksskammtur byggt á AUC) né hjá þunguðum kanínum sem fengu allt að 30 mg/kg/dag til inntöku (2,8 sinnum ráðlagður hámarksskammtur byggt á AUC) á líffæramyndunartímabilinu.

6. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Kjarni töflunnar

Örkristallaður sellulósi
Mannitól
Natríumkroskarmellósi
Vatnsfrí kísilkvoða
Magnesíumsterat

Húðun töflunnar

Rezdiffra 60 mg filmuhúðaðar töflur
Pólý(vínýlalkóhól)
Títantvíoxíð (E171)
Makrógól
Talk

Rezdiffra 80 mg filmuhúðaðar töflur
Pólý(vínýlalkóhól)
Títantvíoxíð (E171)
Makrógól

Talk
Gult járnoxíð (E172)

Rezdiffra 100 mg filmuhúðaðar töflur
Pólý(vínýlalkóhól)
Títantvíoxíð (E171)
Makrógól
Talk
Gult járnoxíð (E172)
Rautt járnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

Rezdiffra filmuhúðaðar töflur eru fáanlegar í PVC/PCTFE-ál þynnum.

Pakkningastærð með 28 filmuhúðuðum töflum.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Dublin
D06 H685
Írland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**
- E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR
ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Corden Pharma GmbH
Otto-Hahn-Straße 1
68723 Plankstadt
Þýskalandi

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í grein 9 í reglugerð (EB) nr. 507/2006 og í samræmi við það skal markaðsleyfishafi leggja fram samantektir um öryggi lyfsins á 6 mánaða fresti.

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru á evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu;
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með skilyrtu samþykki og í samræmi við grein 14-a í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Til að staðfesta verkun og öryggi resmetiróm hjá fullorðnum með fitulifrarkvilla sem tengist efnaskiptaröskun án skorpulifrar (noncirrhotic metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, MASH) ásamt miðlungs til langt genginnar bandvefsmyndunar í lifur (bandvefsmyndunarstig í lifur F2 til F3), skal markaðsleyfishafi leggja fram lokaniðurstöður MGL-3196-11 (MAESTRO-NASH), 3. fasa, tvíblindrar, slembiraðaðrar samanburðarrannsóknar með lyfleysu.	31. mars 2029
Til að staðfesta verkun og öryggi resmetiróm hjá fullorðnum með með fitulifrarkvilla sem tengist efnaskiptaröskun án skorpulifrar (noncirrhotic metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, MASH) ásamt miðlungs til langt genginnar bandvefsmyndun í lifur (bandvefsmyndunarstig í lifur F2 til F3), skal markaðsleyfishafi leggja fram lokaniðurstöður MGL-3196-19 (MAESTRO-NASH OUTCOMES), 3. fasa, tvíblindrar, slembiraðaðrar samanburðarrannsóknar með lyfleysu.	31. mars 2028

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA****1. HEITI LYFS**

Rezdiffra 60 mg filmuhúðaðar töflur
resmetiróm

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 60 mg af resmetirómi.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmuhúðuð tafla
28 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Dublin
D06 H685
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/25/1962/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Rezdiffra 60 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNUR
--

1. HEITI LYFS

Rezdiffra 60 mg filmhúðaðar töflur
resmetiróm

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA****1. HEITI LYFS**

Rezdiffra 80 mg filmuhúðaðar töflur
resmetiróm

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 80 mg af resmetirómi.

3. HJÁLPAEFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmuhúðuð tafla
28 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Dublin
D06 H685
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/25/1962/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Rezdiffra 80 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNUR
--

1. HEITI LYFS

Rezdiffra 80 mg filmhúðaðar töflur
resmetiróm

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA****1. HEITI LYFS**

Rezdiffra 100 mg filmuhúðaðar töflur
resmetiróm

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg af resmetirómi.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmuhúðuð tafla
28 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Dublin
D06 H685
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/25/1962/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Rezdiffra 100 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

Rezdiffra 100 mg filmuhúðaðar töflur
resmetiróm

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Rezdiffra 60 mg filmuhúðaðar töflur

Rezdiffra 80 mg filmuhúðaðar töflur

Rezdiffra 100 mg filmuhúðaðar töflur

resmetiróm

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti, til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Rezdiffra og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Rezdiffra
3. Hvernig nota á Rezdiffra
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Rezdiffra
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Rezdiffra og við hverju það er notað

Rezdiffra inniheldur virka efnið resmetiróm.

Rezdiffra er lyf sem notað er hjá fullorðnum til að meðhöndla fitulifrarkvilla sem tengist efnaskiptaröskun (MASH). MASH er lifrarsjúkdómur þar sem fita safnast upp í lifur, og getur leitt til bólgu og skemmda á lifrarfrumum. Rezdiffra er notað hjá fullorðnum sem hafa fengið bólgu og frumuskemmdir, sem leiðir til miðlungsmikillar myndunar á örum (2. stigs bandvefsmyndun) eða verulegrar myndunar á örum (3. stigs bandvefsmyndun).

Virka efnið í Rezdiffra, resmetiróm, virkar með því að bindast við og virkja prótein sem kallast skjaldkirtilshormónaviðtaki beta (THR-β) í tegund frumna sem kallast lifrarfrumur. Hjá sjúklingum með MASH er virkni THR-β skert. Með því að virkja THR-β í lifur eykur resmetiróm niðurbrot fitu. Þetta dregur úr fitumagni sem geymist í lifrinni sem getur hjálpað til við að draga úr bólgu, bandvefsmyndun og bæta virkni lifrarinnar.

2. Áður en byrjað er að nota Rezdiffra

Ekki má nota Rezdiffra

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir resmetirómi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Rezdiffra er notað.

Látið lækinn sérstaklega vita ef:

- þú ef þú ert með lifrарvandanál önnur en MASH, svo sem sýkingu í lifur, þar með talið veirulifrарbólgu (bólga í lifur af völdum veirusýkingar) eða einhvern lifrarsjúkdóm sem hefur áhrif á ónæmiskerfið (náttúrulegar varnir líkamans). Þetta á einnig við um sjálfsnæmis lifrарbólgu (bólga í lifur af völdum þess að ónæmiskerfið ræðst á eigin frumur líkamans) og gallrásarbólgu (lifrarskemmdir sem verða þegar ónæmiskerfið ræðst á gallrásirnar, rásirnar sem flytja gall frá lifrinni)
- þú drekkur áfenga drykki eða ert með lifrarskemmdir vegna áfengisneyslu
- ert með gallblöðruvandanál, þar á meðal gallsteina (smásteinar, venjulega úr kólesteróli, sem myndast í gallblöðrunni)

Börn og unglingar

Ekki má gefa lyfið börnum og unglingum yngri en 18 ára. Öryggi og verkun Rezdiffra hjá þessum aldurshópi er ekki þekkt.

Notkun annarra lyfja samhliða Rezdiffra

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita ef þú tekur einhver af eftirfarandi lyfjum, þar sem þessi lyf geta aukið magn Rezdiffra í líkamanum og þar með aukið hættuna á aukaverkunum af völdum Rezdiffra:

- *klópídógrél* (til að draga úr blóðstorknun)
- *deferasirox* (til að fjarlægja umfram járn úr líkamanum)
- *gemfibrózíl* (til að lækka blóðfitu)
- *terflúnómíð* (til að meðhöndla MS (heila- og mænisigg))

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita ef þú tekur einhver af eftirfarandi lyfjum þar sem Rezdiffra getur aukið magn þessara lyfja í líkamanum og þar með aukið hættuna á aukaverkunum af völdum þessara lyfja:

- *atorvastatín, pravastatín, rósuvastatín, simvastatín* (lyfjaflokkur sem kallast statín, til að lækka kólesterólmagn)
- *píóglítasón* (eða önnur svokölluð CYP2C8 hvarfefni, tiltekinn flokkur lyfja við sykursýki)

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Rezdiffra hefur ekki verið rannsakað hjá þunguðum konum. Ekki er mælt með notkun Rezdiffra á meðgöngu.

Það er ekki vitað hvort Rezdiffra geti borist í brjóstamjólk og haft áhrif á barnið. Læknirinn mun aðstoða þig við að ákveða hvort hætta eigi brjóstgjöf eða forðast meðferð með Rezdiffra, með hliðsjón af ávinningi brjóstgjafar fyrir barnið og Rezdiffra fyrir móðurina.

Akstur og notkun véla

Lyfið hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Rezdiffra inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Rezdiffra

Notið lyfið alltaf eins og lækinnirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Hversu mikið á að taka

Rezdiffra kemur sem tafla til inntöku, sem má taka með eða án matar. Skammturinn af Rezdiffra er byggist á líkamsþyngd þinni. Fyrir sjúklinga sem vega:

- minna en 100 kg er ráðlagður skammtur 80 mg einu sinni á dag.
- 100 kg eða meira er ráðlagður skammtur 100 mg einu sinni á dag.

Lækinnirinn gæti aðlagð skammtinn í samræmi við lifrarstarfsemi þína og hvort þú notar ákveðin lyf (sjá kaflann „Notkun annarra lyfja samhliða Rezdiffra“).

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Látið lækinn vita ef þú hefur notað eða heldur að þú hafir tekið of mikið af Rezdiffra.

Ef gleymist að taka Rezdiffra

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Takið næsta skammt á venjulegum tíma.

Ef hætt er að nota Rezdiffra

Ekki hætta að taka Rezdiffra án þess að ráðfæra þig fyrst við lækinn.

Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Þú gætir fundið fyrir ógleði og niðurgangi þegar þú byrjar að nota Rezdiffra. Þessar aukaverkanir eru almennt vægar og ganga oft yfir af sjálfu sér á innan við 3 vikum. Ef þessi vandamál lagast ekki innan 3 vikna eða ef þau versna skal hafa samband við lækinn.

Mjög algengar (geta komið fram hjá fleirum en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- niðurgangur
- ógleði (flökurleiki)

Algengar: (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- kláði

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- uppköst
- kviðverkir (magaverkir)
- hægðatregða
- útbrot

- sundl

Mjög sjaldgæfar: (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- bólga í brisi vegna teppu (teppubólga í brisi)
- gallseteinar (gallsteinaveiki)
- bólga í gallblöðru (gallblöðrubólga) eða vandamál í brisi eða gallrás
- kláðaútbrot (ofsakláði)

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- Óeðlilegar niðurstöður úr prófunum á lifur (eiturnverkun á lifur)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Rezdiffra

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnupakkningunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 30°C.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Rezdiffra inniheldur

- Virka innihaldsefnið er resmetiróm.
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur:
 - Rezdiffra 60 mg: 60 mg af resmetirómi.
 - Rezdiffra 80 mg: 80 mg af resmetirómi.
 - Rezdiffra 100 mg: 100 mg af resmetirómi.
- Önnur innihaldsefni eru:
 - *Kjarni töflunnar:* Örkristallaður sellulósi, mannitól, natríumkroskarmellósi (sjá kafla 2 „Rezdiffra inniheldur natríum“), vatnsfrí kísilkvoða, magnesíumsterat.
 - *Filmuhúð töflunnar:* Pólý(vínýlalkóhól), títaníumdíoxíð (E171), makrógól, talkúm.
 - Rezdiffra 80 mg filmuhúðaðar töflur innihalda einnig gult járnnoxíð (E172).
 - Rezdiffra 100 mg filmuhúðaðar töflur innihalda einnig gult járnnoxíð (E172) og rautt járnnoxíð (E172).

Lýsing á útliti Rezdiffra og pakkningastærðir

Rezdiffra 60 mg filmuhúðaðar töflur eru hvítar, 6,4 mm x 12,2 mm sporöskjulaga filmuhúðaðar töflur með „P60“ á annarri hliðinni og sléttar á hinn hliðinni.

Rezdiffra 80 mg filmuhúðaðar töflur eru gular, 7,1 mm x 13,5 mm sporöskjulaga filmuhúðaðar töflur með „P80“ á annarri hliðinni og sléttar á hinn hliðinni.

Rezdiffra 100 mg filmuhúðaðar töflur eru drapplitaðar til bleikar, 7,6 mm x 14,6 mm sporöskjulaga filmuhúðaðar töflur með „P100“ á annarri hliðinni og sléttar á hinn hliðinni.

Rezdiffra filmuhúðaðar töflur eru pakkaðar í PVC/PCTFE-ál þynnum.

Pakkningastærð

28 filmuhúðaðar töflur.

Markaðsleyfishafi

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Dublin
D06 H685
Írland

Framleiðandi

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er frekari gagna um lyfið. Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.