

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rezdiffra 60 mg filmdrasjerte tabletter
Rezdiffra 80 mg filmdrasjerte tabletter
Rezdiffra 100 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Rezdiffra 60 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 60 mg resmetirom.

Rezdiffra 80 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 80 mg resmetirom.

Rezdiffra 100 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg resmetirom.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Rezdiffra 60 mg filmdrasjerte tabletter

Hvite, ovale filmdrasjerte tabletter med «P60» preget på den ene siden og glatt på den andre siden. Omtrentlig tablettstørrelse 6,4 mm x 12,2 mm.

Rezdiffra 80 mg filmdrasjerte tabletter

Gule, ovale filmdrasjerte tabletter med «P80» preget på den ene siden og glatt på den andre siden. Omtrentlig tablettstørrelse 7,1 mm x 13,5 mm.

Rezdiffra 100 mg filmdrasjerte tabletter

Beige til rosaaktige, ovale filmdrasjerte tabletter med «P100» preget på den ene siden og glatt på den andre siden. Omtrentlig tablettstørrelse 7,6 mm x 14,6 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Rezdiffra er indisert i kombinasjon med kosthold og trening for behandling av voksne med ikke-cirrhotisk metabolsk dysfunksjonsassosiert steatohepatitt (MASH) med moderat til fremskreden leverfibrose (fibrotestadium F2 til F3).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Dosering baseres på pasientens kroppsvekt (se pkt. 5.2):

- For pasienter som veier < 100 kg, er den anbefalte dosen 80 mg oralt én gang daglig.
- For pasienter som veier $\geq$ 100 kg, er den anbefalte dosen 100 mg oralt én gang daglig.

Glemte eller forsinkede doser

Hvis en dose resmetirom glemmes, skal pasienten ta neste dose på det planlagte tidspunktet. En dobbel dose skal ikke tas for å erstatte den glemte dosen.

CYP2C8-hemmere

Samtidig bruk av resmetirom og sterke CYP2C8-hemmere (f.eks. gemfibrozil) anbefales ikke. Hvis resmetirom brukes samtidig med en moderat CYP2C8-hemmer (f.eks. klopido­grel, deferasi­roks, teriflunomid), skal dosen av resmetirom reduseres fra 100 mg til 80 mg for pasienter som veier $\geq$ 100 kg, og fra 80 mg til 60 mg for pasienter som veier < 100 kg (se pkt. 4.5).

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

- *Lett nedsatt leverfunksjon*

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A). Sikkerhet og effekt har ikke blitt fastslått ved Child-Pugh A-cirrhose (se pkt. 5.2).

- *Moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon*

Økt eksponering ($C_{\max}$ og AUC) for resmetirom har blitt observert hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon. Resmetirom skal ikke brukes hos pasienter med moderat eller alvorlig (Child-Pugh B eller C) nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

- *Lett nedsatt nyrefunksjon (eGFR 60 til 89 ml/min), moderat nedsatt nyrefunksjon (eGFR 30 til 59 ml/min) og alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR 15 til 29 ml/min)*

Ingen dosejustering av resmetirom anbefales hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Ved moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon er økningen i eksponering innenfor forventet variasjon av eksponering (se pkt. 5.2).

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter $\geq$ 65 år (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av resmetirom hos barn og ungdom under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Resmetirom kan tas med eller uten mat (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Galleblærehendelser

I kliniske studier ble kolecystitt observert oftere hos pasienter behandlet med resmetirom enn hos placebobehandlede pasienter. Hvis det er mistanke om kolelittiasis, er diagnostiske undersøkelser av galleblæren og egnet klinisk oppfølging indisert.

Bruk ved andre leversykdommer

Resmetirom har ikke blitt undersøkt hos pasienter med andre underliggende leversykdommer. Resmetirom skal brukes med forsiktighet hos MASH-pasienter med andre underliggende leversykdommer, slik som autoimmune leversykdommer eller aktiv virushepatitt. Resmetirom skal brukes med forsiktighet hos pasienter med alkoholrelatert leversykdom.

Leverenzzymer

Gjennomfør overvåkning av leverenzzymer med jevne mellomrom under behandlingen. Hvis det er mistanke om hepatotoksisitet, seponer behandlingen med resmetirom og fortsett å overvåke leverfunksjonen.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som “natriumfritt”.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Resmetirom metaboliseres delvis av CYP2C8.

Effekter av andre legemidler på resmetirom

CYP2C8-hemmere

Klopidogrel, en moderat CYP2C8-hemmer, økte eksponering for resmetirom (1,3 ganger i C_{max} og 1,7 ganger i AUC) hos friske voksne forsøkspersoner. Dosejustering av resmetirom anbefales når det brukes samtidig med moderate CYP2C8-hemmere. Siden større økninger forventes med sterke hemmere (f.eks. gemfibrozil), anbefales det ikke å bruke dem (se pkt. 4.2).

Effekter av resmetirom på andre legemidler

HMG-CoA-reduktasehemmere (statiner)

Effekten av resmetirom på statinene (dvs. simvastatin, rosuvastatin, pravastatin og atorvastatin) farmakokinetikk ble evaluert i studier med friske forsøkspersoner:

- Simvastatin: AUC økte 1,7 ganger og C_{max} 1,4 ganger etter en enkeltdose av simvastatin 20 mg med resmetirom (100 mg/dag).
- Rosuvastatin: AUC økte 1,4 ganger og C_{max} 1,8 ganger etter en enkeltdose av rosuvastatin 20 mg med resmetirom (100 mg/dag).
- Pravastatin: AUC økte 1,4 ganger og C_{max} 1,3 ganger etter en enkeltdose av pravastatin 40 mg med resmetirom (100 mg/dag).
- Atorvastatin: AUC økte 1,4 ganger uten endring i C_{max} etter en enkeltdose av atorvastatin 20 mg med resmetirom (100 mg/dag).

Dosen med rosuvastatin og simvastatin bør begrenses til en daglig dose på 20 mg, og dosen av pravastatin og atorvastatin bør begrenses til en daglig dose på 40 mg.

CYP2C8-substrater

Resmetirom er et substrat og en mild hemmer av CYP2C8. I en klinisk studie hos friske forsøkspersoner resulterte samtidig administrering av en enkelt oral dose pioglitazon (15 mg), et moderat følsomt CYP2C8-substrat, med resmetirom (100 mg/dag) i en 1,5 ganger økning i AUC for pioglitazon, uten endring i C_{max} .

Selv om ingen dosejustering er nødvendig, anbefales klinisk overvåking når resmetirom brukes sammen med visse CYP2C8-substrater der små økninger i eksponering kan føre til alvorlige eller doserelaterte bivirkninger.

OATP1B1-, OATP1B3- og BCRP-hemmere

Ingen klinisk signifikante forskjeller i farmakokinetikken til resmetirom ble observert ved samtidig bruk med ciklosporin (en OATP1B1/OATP1B3- og BCRP-hemmer).

Warfarin

Hos friske forsøkspersoner med stabil INR, hadde administrering av resmetirom (100 mg/dag) i flere dager minimal effekt på AUC og C_{max} for R- og S-warfarin. Ingen dosejustering er nødvendig.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen data fra bruken av resmetirom hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se punkt 5.3).

Som et forsiktighetsiltak er det anbefalt å unngå bruk av resmetirom under graviditet.

Amming

Det er ukjent om resmetirom og/eller dets metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med resmetirom skal avstås fra.

Fertilitet

Det er ingen fertilitetsdata tilgjengelig fra bruk hos mennesker. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på fertilitet (se punkt 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Resmetirom har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningene er diaré, kvalme og pruritus.

Diaré forekom vanligvis ved behandlingsstart, var mild til moderat og selvbegrensende, og forsvant i gjennomsnitt etter 2 til 3 uker. Mediantiden til diaréen forsvant fullstendig var 3 til 4 uker. Kvalme forekom ved behandlingsstart og var mild til moderat, og oppsto oftere hos kvinnelige pasienter.

Andre sjeldne hendelser inkluderte kolecystitt og urtikaria.

Den vanligste årsaken til seponering i alle aldersgrupper var at forsøkspersonen trakk seg.

Bivirkningstabell

Med mindre annet er oppgitt, er frekvensene av bivirkningene i tabell 1 basert på frekvenser av bivirkninger uansett årsak identifisert hos pasienter randomisert til de dobbeltblindede behandlingsarmene i de kliniske fase 3-studiene (MAESTRO-NASH og MAESTRO-NAFLD-1).

Bivirkninger er oppført etter MedDRA-organklasser og frekvens: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$); svært sjeldne ($< 1/10\,000$); ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering presenteres bivirkninger etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Liste over bivirkninger i MAESTRO-NASH og MAESTRO-NAFLD-1

Organklasser	Frekvens: Bivirkninger
Nevrologiske sykdommer	Mindre vanlige: Svimmelhet
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige: Diaré, kvalme Mindre vanlige: Magesmerter, forstoppelse, oppkast Sjeldne: Obstruktiv pankreatitt ²
Sykdommer i lever og galleveier	Sjeldne: Kolecystitt ^{1,2} , kolelitiasis Ikke kjent: Hepatotoksisitet
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige: Pruritus Mindre vanlige: Utslett Sjeldne: Urtikaria

¹ Begrepet «kolecystitt» inkluderer foretrukne begreper for gallegangsstein, gallekolikk, dilaterte galleganger, kolecystitt, akutt kolecystitt, kronisk kolecystitt og kolangitt.

² En høyere forekomst av kolecystitt og obstruktiv pankreatitt (gallestein) ble observert i behandlingsarmene sammenlignet med placebo. Imidlertid var eksponeringsjusterte forekomst-rater (EAIR) for disse hendelsene mindre enn 1 per 100 pasientår (PY) for alle behandlingsarmer.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Økning av leverenzym

Lette økninger i gjennomsnittlig konsentrasjon av alaninaminotransferase (ALAT) og aspartataminotransferase (ASAT) ble observert i de første 4 ukene etter oppstart av behandling med resmetirom. Disse økningene var mer vanlige hos pasienter som fikk samtidig statinbehandling. I begge resmetirombehandlingssarmene var den gjennomsnittlige økningen i ALAT- og ASAT-verdier mindre enn 1,5 ganger baseline 4 uker etter behandlingsstart. Disse verdiene gikk tilbake til baseline omtrent 8 uker etter behandlingsstart.

Undersøkelser av tyreoidfunksjonen

En reduksjon i nivåer av prohormonet fritt T4 (FT4) på gjennomsnittlig 2 %, 13 % og 17 % ble observert etter 12 måneder hos pasienter behandlet med henholdsvis placebo, resmetirom 80 mg én gang daglig og resmetirom 100 mg én gang daglig, med minimale endringer i aktivt hormon T3 eller i TSH. Det var ingen kliniske funn forbundet med reduksjon av FT4.

Andre spesielle populasjoner

Eldre

Av de 1794 pasientene med MASH i kliniske studier av resmetirom som fikk den anbefalte dosen (80 mg eller 100 mg), var 440 (25 %) i alderen 65 år eller eldre, og 54 (3 %) var i alderen 75 år eller eldre. Seponeringsrater blant eldre pasienter ≥ 65 år i MAESTRO-NASH var høyere ved 100 mg enn 80 mg.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

I kliniske studier med friske forsøkspersoner var den høyeste testede dosen av resmetirom 200 mg én gang daglig i opptil 14 dager, uten rapporter om ytterligere bivirkninger.

Hvis det oppstår overdose, skal pasienten overvåkes for tegn eller symptomer på bivirkninger (se pkt. 4.8), og støttende behandling skal gis etter behov.

Legemidlet kan sannsynligvis ikke fjernes med hemodialyse på grunn av høy proteinbinding (se pkt. 5.2).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Galle- og leverterapi, leverterapi, ATC-kode: A05BA11.

Virkningsmekanisme

Resmetirom er en leverrettet partiell agonist for tyreoiderahormonreseptor-beta (THR- β). Resmetirom produserte 83,8 % av den maksimale responsen sammenlignet med trijodtyronin (T3), med en EC₅₀ på 0,21 mikromol i en *in vitro* funksjonsanalyse for THR- β -aktivering. Den samme funksjonsanalysen for tyreoiderahormonreseptor-alfa (THR- α)-agonisme viste 48,6 % effekt for resmetirom i forhold til T3, med en EC₅₀ på 3,74 mikromol. THR- β er den dominerende formen av THR i leveren. Stimulering av THR- β i leveren forbedrer mitokondriefunksjon og lipidmetabolisme, og øker β -oksidasjon av fettsyrer, og reduserer dermed lipotoksisk leverfett, inflammasjon og leverfibrose. Resmetiroms leverrettede THR- β -agonisme er spesielt relevant i behandlingen av MASH og fører til minimal aktivitet utenfor målområdet på THR- α i vev som hjerte og bein.

Farmakodynamiske effekter

Leverfettinnhold

Resmetirom reduserer innholdet av leverfett målt ved magnetresonanstomografi-protontetthet fettfraksjon (MRI-PDFF) eller FibroScan kontrollert attenuasjonsparameter (CAP). Reduksjoner i leverens fettinnhold ved MRI-PDFF ble observert etter 16 (den første vurderingen) og 52 ukers behandling. Reduksjoner i leverens fettinnhold ved CAP ble observert etter 52 ukers behandling.

Reduksjoner i lipider

Resmetirom reduserer nivåer av lipoprotein med lav tetthet (LDL)-kolesterol, apolipoprotein B, lipoprotein (a) og triglyserid i blodet. Reduksjoner i alle lipidendepunkter ble observert innledningsvis etter 4 uker (den første vurderingen) og vedvarte etter 24 og til og med 52 ukers behandling.

Prohormon FT4

Reduserte konsentrasjoner av prohormon FT4 ble observert ved første vurdering etter 4 ukers behandling. Lignende reduksjoner i FT4 ble observert under behandling.

Kjønnsormonbindende globulin (SHBG)

Resmetirom økte konsentrasjoner av kjønnsormonbindende globulin (SHBG) ved første vurdering etter 4 ukers behandling og ved lengre behandlingsvarigheter; innen uke 52 økte SHBG 145 % (95 % KI: 128; 160 %) fra baseline for 80 mg, 205 % (95 % KI: 182; 229 %) fra baseline for 100 mg og -0,4 % (95 % KI: -4; 2 %) fra baseline for placebo. Ingen kjente bivirkninger ble forbundet med SHBG-økninger.

Hjertets elektrofysiologi

I en studie hos friske personer, ved en dose på 200 mg gitt i 7 dager, forlenget ikke resmetirom QT-intervallet, PR-intervallet eller QRS-intervallet, og det endret heller ikke hjerterefrekvensen.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av resmetirom ble undersøkt i en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert, klinisk multisenterstudie hos pasienter med MASH med leverfibrose (MAESTRO-NASH). Den 54-måneders resultatdelen av MAESTRO-NASH pågår fremdeles. De to primære endepunktene i 52-ukersanalysen var effektene av resmetirom kontra placebo på 1) prosentandelen av pasienter med remisjon av NASH (hepatocyt balloning 0, inflammasjon 0,1) forbundet med en reduksjon i NAFLD Activity Score (NAS) på minst 2 poeng og uten forverring av fibrose ved leverbiopsi, og 2) den histologiske forbedringen fra baseline vist med en forbedring i fibrose på minst 1 poeng (NASH Clinical Research Network (CRN)-systemet) ved leverbiopsi uten forverring av NAS (totalt tre NAS-komponenter: hepatocyt balloning, inflammasjon og steatose).

Pasienter med metabolske risikofaktorer ble inkludert i MAESTRO-NASH, som hadde gjennomgått en baseline-leverbiopsi eller nylig gjennomført leverbiopsi som viste NASH med en NAS på minst 4 og fibrose i stadium 2 eller 3.

52-ukersvurderingen inkluderte 917 pasienter med fibrose F2 eller F3 som fikk resmetirom 80 mg (n = 306), resmetirom 100 mg (n = 308) eller placebo (n = 303) én gang daglig, i tillegg til livsstilsrådgivning om kosthold og mosjon. Pasientene fikk stabile doser med legemidler for diabetes, dyslipidemi og hypertensjon. Pasientene ble stratifisert etter baselinestatus for diabetes type 2 (til stede / fraværende) og fibrotestadium.

Demografi og sykdomskarakteristika ved baseline ble balansert mellom behandlingsarmene. Gjennomsnittsalderen (SD) ved baseline var 57 (11) år. 25 % av pasientene var eldre enn 65 år, og 2 % av pasientene var 75 år eller eldre. Totalt var 56 % kvinner, 21 % var av spansk avstamning, 89 % av europeisk avstamning, 3 % annet, 3 % av asiatisk avstamning og 2 % mørkhudede av afrikansk avstamning. Gjennomsnittlig BMI var 36 (7), og gjennomsnittlig kroppsvekt var 101 (23) kg. Sykdoms- og komorbiditetskarakteristika ved baseline er vist i tabell 2.

Tabell 2: Sykdoms- og komorbiditetskarakteristika hos F2- og F3-pasienter inkludert i MAESTRO-NASH

	Totalt (N = 917)
Diabetes type 2, n (%)	614 (67)
Hypertensjon, n (%)	715 (78)
Dyslipidemi, n (%)	652 (71)
Statinbruk, n (%)	441 (48)
Tyrosinbruk, 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)
Fibrotestadium	
F2, n (%)	319 (35)
F3, n (%)	583 (64)

NAS ved screening ≥ 5 , n (%)	770 (84)
ELF-skår (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)

Merk: Pasienter som ble re-skåret som F4 ved baseline, ble ansett som F3 for stratifiserings- og analyseformålene, og er inkludert i tallene for F3.

80 og 100 mg doser av resmetirom oppnådde begge primærendepunktene med statistisk signifikant forbedring sammenliknet med placebo for NASH-remisjon og fibroseforbedring (med 1 stadium) (tabell 3). Konfidensintervaller for andre endepunkter i studien ble ikke kontrollert for multiple sammenlikninger. NASH-remisjon og fibroseforbedring var konsekvent uavhengig av alder, kjønn, diabetesstatus og baseline-fibrosestadium. NASH-remisjon og fibroseforbedring (kombinert) og reduksjon i fibrose med 2 stadier forbedret seg også ved begge dosene av resmetirom i forhold til placebo (tabell 3).

Tabell 3: Effekt av resmetirom på de primære endepunktene ved leverbiopsi hos F2/F3-pasienter ved uke 52 i MAESTRO-NASH

Uke 52-endepunkt	Resmetirom 80 mg (N = 300)	Resmetirom 100 mg (N = 306)	Placebo (N = 300)
NASH-remisjon (%)	26	30	10
% forskjell kontra placebo (95 % KI)	16 (11, 22)	21 (15, 26)	
p-verdi	< 0,0001	< 0,0001	
Fibroseforbedring (%)	27	29	17
% forskjell kontra placebo (95 % KI)	9 (4, 15)	12 (6, 18)	
p-verdi	0,0017	< 0,0001	

Merk: Manglende data ble ansett som ikke-responder. I tillegg ble 11 pasienter der biopsier ble forsinket utenfor analysevinduet på grunn av covid-relaterte problemer, ekskludert.

Reduksjoner fra baseline i leverenzymer hos pasienter behandlet med resmetirom kontra placebo ble observert ved uke 12 og fortsatte å avta i løpet av ett år (tabell 4).

Tabell 4: Gjennomsnittlig prosentvis endring fra baseline til uke 48 i leverenzymer hos F2–F3-pasienter - ANCOVA med placebobasert (CR) multipl imputasjon (uke 52 modifisert "intention-to-treat"-populasjon – F2/F3)

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

ANCOVA = analyse av kovarians; % CFB = prosentvis endring fra baseline; KI = konfidensintervall; CR = kopireferanse
Merk: n = antall pasienter brukt til å beregne LSM etter imputasjon (imputasjon ble ikke utført for pasienter uten baselinedata).

Merk: Pasienter som var F3 ved kvalifikasjon og re-evaluert som F4 ved baseline av en av patologene, er inkludert i denne analysen

% CFB = prosentvis endring fra baseline.

For en rekke NASH-biomarkører ble det for pasienter med høyere baseline-verdi, observert større forbedringer fra baseline til uke 52 hos pasienter behandlet med resmetirom kontra placebo, inkludert CK-18, ELF-skår, PIIINP, TIMP-1 og hyaluronsyre (HA).

Resultatene fra endepunktene med avbildning viste totalt sett støtte til den primære evalueringen som angitt i følgende tabell (tabell 5).

Tabell 5: Gjennomsnittlig endring fra baseline for avbildningsendepunkter ved uke 52 hos F2/F3-pasienter – ANCOVA med placebobasert (CR) multipl imputasjon (uke 52 modifisert "intention-to-treat"-populasjon – F2/F3)

Parameter	Resmetirom 80 mg	Resmetirom 100 mg	Placebo
N	294	299	290
Fibroscan VCTE (kPa) (CFB)	-2,3	-3,0	-1,5
I forhold til placebo (95 % KI)	-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
I forhold til placebo (95 % KI)	-21,0 (-30,5, -11,6)	-22,2 (-31,4, -12,9)	

ANCOVA = analyse av kovarians; CFB = endring fra baseline; KI = konfidensintervall; CR = kopireferanse

Merk: n = antall pasienter brukt til å beregne LSM etter imputasjon (imputasjon ble ikke utført for pasienter uten baselinedata).

Merk: Pasienter som var F3 ved kvalifikasjon og re-evaluert som F4 ved baseline av en av patologene, er inkludert i denne analysen

Resmetirom reduserte lipid- og lipoproteinpartikler i større grad enn placebo (tabell 6). Ved uke 24 reduserte resmetirom LDL-C betraktelig, det viktigste sekundære endepunktet i MAESTRO-NASH, ved begge dosene som ble undersøkt.

Tabell 6: Gjennomsnittlig prosentvis endring fra baseline til uke 52 i LDL-C hos F2/F3-pasienter

Parameter	Resmetirom 80 mg	Resmetirom 100 mg	Placebo
N	305	308	303
LDL-C (% CFB)	-13,3	-17,6	0
I forhold til placebo	-13,5 (-17,9, -9,5)	-17,9 (-22,0, -13,8)	

Merk: N er basert på totalt 917 pasienter minus én pasient i Resmetirom 80 mg-gruppen som ikke hadde en LDL-C-baselineverdi.

Merk: Manglende data imputert med placebobasert (CR) multipl imputasjon

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med resmetirom i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandlingen av metabolsk dysfunksjonsassosiert steatohepatitt (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

Betinget godkjenning

Dette legemidlet har blitt godkjent ved såkalt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etter dosering én gang daglig oppnås vanligvis steady state innen 3 til 6 dager med dosering. Steady state eksponering for resmetirom øker doseproporsjonal for doser mellom 40 mg (0,5 gang den laveste godkjente anbefalte dosen) og 100 mg. Eksponeringen for resmetirom øker mer enn doseproporsjonal for doser mellom 100 mg og 200 mg (2 ganger den høyeste godkjente anbefalte dosen), med omtrent 5,6 ganger. Eksponeringen for resmetirom økte 1,5 til 3 ganger etter dosering én gang daglig, men MGL-3623-metabolitten akkumuleres ikke. Den estimerte systemiske eksponeringen for resmetirom ved steady state hos MASH-pasienter utledet fra farmakokinetiske populasjonsmodeller er oppsummert i tabell 7 nedenfor. Eksponeringen for resmetirom er tilsvarende for MASH-pasienter med fibrorestadium F2 og fibrorestadium F3.

Tabell 7: Estimert systemisk eksponering for resmetirom ved steady state hos pasienter med MASH med fibrose (F2 og F3)

	Resmetirom 80 mg Gjennomsnitt (CV %)	Resmetirom 100 mg Gjennomsnitt (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)

Absorpsjon

Mediantid til maksimal plasmakonsentrasjon (T_{max}) av resmetirom er omtrent 4 timer etter flere dager med daglige doser av resmetirom 80 mg eller 100 mg.

Effekt av mat

Samtidig administrering med et måltid med høyt fettinnhold (omtrent 150, 250 og 500–600 kalorier fra henholdsvis protein, karbohydrater og fett), hadde ingen klinisk relevant effekt på den orale biotilgjengeligheten av resmetirom. Samtidig administrasjon av mat resulterte i en 33 % reduksjon i C_{max} , en 11 % reduksjon i AUC og en forsinkelse i median T_{max} på omtrent 2 timer sammenlignet med fastende tilstand.

Distribusjon

Tilsynelatende distribusjonsvolum ved steady state (Vd/F) av resmetirom er sterkt korrelert med kroppsvekt. Basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser hos MASH-pasienter med fibrorestadium F2/F3 og en median kroppsvekt på 99 kg, var median Vd/F ved steady state 62,8 l. Resmetirom er over 99 % proteinbundet i plasma.

Biotransformasjon

In vitro-studier viste at resmetirom metaboliseres delvis av CYP2C8 og er et substrat av transportører, inkludert OATP1B1, OATP1B3 og BCRP.

Resmetirom har to hovedmetabolitter: oksalsyre og MGL-3623. MGL-3623 er ca. 30 ganger mindre potent ved THR- β enn resmetirom. MGL-3623 representerte ca. 16 % og oksalsyre representerte omtrent 15 % av total AUC i plasma i en massebalansestudie av gjentatt oral administrering ved bruk av en 100 mg oppløsningsdose av resmetirom. MGL-3623 akkumuleres ikke ved gjentatt dosering av resmetirom.

Eliminasjon

Basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser hos MASH-pasient med fibrorestadium F2/F3, er median terminal plasmahalveringstid ($t_{1/2}$) for resmetirom 4,5 timer. Gjennomsnittlig tilsynelatende clearance (CL/F) ved steady state er 18,6 (64,4 %) l/t.

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Bruk av resmetirom skal unngås hos pasienter med dekompensert cirrhose. Moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B eller C) øker $C_{\max}$ og AUC for resmetirom, noe som kan øke risikoen for bivirkninger.

Farmakokinetikken til resmetirom og dets metabolitt ble sammenlignet hos ikke-MASH-pasienter med nedsatt leverfunksjon (lett (N = 10), moderat (N = 10) og alvorlig (N = 3) klassifisert etter Child-Pugh) og forsøkspersoner med normal leverfunksjon (n = 8) etter gjentatt dosering av 80 mg resmetirom i 6 dager.

Sammenlignet med forsøkspersoner med normal leverfunksjon etter gjentatt dosering av 80 mg i 6 dager, var prosentforholdet av geometrisk gjennomsnitt av AUC for resmetirom henholdsvis 115 %, 303 % og 2 350 % hos pasienter med lett, moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon. Prosentforholdet av geometrisk gjennomsnitt for $C_{\max}$ var henholdsvis 133 %, 196 % og 919 % (se pkt. 4.2).

Farmakokinetikken til resmetirom og dets metabolitt ble sammenlignet hos MASH-pasienter, der MASH-cirrhose ble kategorisert som lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A) og ikke-cirhotisk MASH etter gjentatt dosering av 100 mg resmetirom i 6 dager. Farmakokinetikken til resmetirom ble ikke endret hos MASH-cirrhosepasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A) sammenlignet med pasienter med ikke-cirhotisk MASH. Ingen dosejustering anbefales for pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A-cirrhose).

Sikkerhet og effektivitet av resmetirom er ikke fastslått hos pasienter med MASH-cirrhose.

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken til resmetirom og dets metabolitt MGL-3623 ble evaluert hos forsøkspersoner med lett, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Renal ekskresjon utgjør en mindre andel av eliminasjonen. Hos pasienter med lett og moderat nedsatt nyrefunksjon var eksponering for resmetirom sammenlignbar med pasienter med normal nyrefunksjon og var ikke klinisk relevant. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) resulterte gjentatt dosering i en ca. 1,5 ganger økning i AUC og en 1,3 ganger økning i $C_{\max}$ for resmetirom sammenlignet med matchede friske kontroller. Eksponering for metabolitten MGL-3623 økte i mindre grad. Disse økningene holdt seg innenfor variasjonene observert i den generelle befolkningen ved den anbefalte dosen. Det er viktig å bemerke at de observerte endringene i eksponering ikke var forbundet med kliniske betydningsfulle endringer i farmakodynamiske markører (inkludert tyreoidhormoner, lipider og SHBG) eller sikkerhetssignaler. Dosejustering anses derfor ikke som nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Andre spesielle populasjoner

Farmakokinetikken til resmetirom ble ikke påvirket av alder (< 65 år og ≥ 65 år), kjønn eller avstamning. Effekter av etnisitet ble ikke evaluert.

Resultatene fra den farmakokinetiske populasjonsmodellen antyder en raskere clearance av resmetirom hos pasienter med høyere kroppsvekt (se pkt. 4.2). I eksponerings-responsmodellen for resmetirom ble det ikke identifisert andre parametere enn kroppsvekt, som påvirket effektparameterne.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitet ved gjentatt dosering og gentoksisitet.

Karsinogenese

I en toårig studie av CD-1-mus førte resmetirom til leiomyom eller leiomyosarkom i livmoren ved en dose på 100 mg/kg/dag (51 ganger den maksimale anbefalte dosen basert på AUC). Ingen tumorigene effekter ble observert hos hunnmus ved doser på opptil 30 mg/kg/dag (14 ganger den maksimale anbefalte dosen basert på AUC) eller hos hannmus ved doser på opptil 100 mg/kg/dag (35 ganger den maksimale anbefalte dosen basert på AUC).

I en toårig studie av Sprague-Dawley-rotter førte resmetirom til benignt fibroadenom i brystkjertlene hos hanner ved en dose på 30 mg/kg/dag (6,5 ganger maksimal anbefalt dose basert på AUC). Ingen tumorigene effekter ble observert hos hannrotter ved doser på opptil 6 mg/kg/dag (3,7 ganger maksimal anbefalt dose basert på AUC) eller hos hunnrotter ved doser på opptil 30 mg/kg/dag (3,4 ganger maksimal anbefalt dose basert på AUC).

Fertilitets-, reproduksjons- og utviklingstoksisitet

I en fertilitets- og tidlig embryonal utviklingsstudie hos hann- og hunnrotter var det ingen bivirkninger av resmetirom på fertilitet, reproduksjonsorganer, reproduksjonsfunksjon eller tidlig embryonal utvikling hos hanner og hunner ved orale doser opptil 30 mg/kg/dag (6,9 og 2,6 ganger maksimal anbefalt dose basert på AUC, for henholdsvis hanner og hunner).

Ingen effekter på embryoføtal utvikling ble observert hos drektige rotter behandlet oralt med opptil 100 mg/kg/dag (21 ganger maksimal anbefalt dose basert på AUC) eller hos drektige kaniner behandlet oralt med opptil 30 mg/kg/dag (2,8 ganger maksimal anbefalt dose basert på AUC) i løpet av organogenesen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Mannitol
Krysskarmellosenatrium
Silika, kolloidal vannfri
Magnesiumstearat

Tablettdrasjering

Rezdiffra 60 mg filmdrasjerte tabletter
Polyvinylalkohol
Titandioksid (E 171)
Makrogol
Talkum

Rezdiffra 80 mg filmdrasjerte tabletter
Polyvinylalkohol
Titandioksid (E 171)
Makrogol
Talkum
Jernoksid, gult (E 172)

Rezdiffra 100 mg filmdrasjerte tabletter
Polyvinylalkohol
Titandioksid (E 171)

Makrogol
Talkum
Jernoksid, gult (E 172)
Jernoksid, rødt (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Rezdiffra filmdrasjerte tabletter leveres i PVC/PCTFE-blistere med aluminiumsfolie.

Pakningsstørrelse på 28 filmdrasjerte tabletter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Dublin
D06 H685
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK
ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i Artikkel 9 av forordning (EF) 507/2006 derav følger at innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn PSUR hver 6. måned.

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ettersom dette er en betinget markedsføringstillatelse som følger Artikkel 14-a av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
For å kunne bekrefte effekten og sikkerheten for resmetirom hos voksne med ikke-cirrhrotisk metabolsk dysfunksjonsassosiert steatohepatitt (MASH) med moderat til fremskreden leverfibrose (fibrorestadium F2 til F3) skal innehaveren av markedsføringstillatelsen sende inn de endelige resultatene av MGL-3196-11 (MAESTRO-NASH), en fase III, dobbeltblindet, randomisert, placebokontrollert studie.	31. mars 2029
For å kunne bekrefte effekten og sikkerheten for resmetirom hos voksne med ikke-cirrhrotisk metabolsk dysfunksjonsassosiert steatohepatitt (MASH) med moderat til fremskreden leverfibrose (fibrorestadium F2 til F3) skal innehaveren av markedsføringstillatelsen sende inn de endelige resultatene av MGL-3196-11 (MAESTRO-NASH OUTCOMES), en fase III, dobbeltblindet, randomisert, placebokontrollert studie.	31. mars 2028

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rezdiffra 60 mg filmdrasjerte tabletter
resmetirom

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 60 mg resmetirom.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Tablett, filmdrasjert
28 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Dublin
D06 H685
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/25/1962/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Rezdiffra 60 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rezdiffra 60 mg filmdrasjerte tabletter
resmetirom

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rezdiffra 80 mg filmdrasjerte tabletter
resmetirom

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 80 mg resmetirom.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Tablett, filmdrasjert
28 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Dublin
D06 H685
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/25/1962/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Rezdiffra 80 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rezdiffra 80 mg filmdrasjerte tabletter
resmetirom

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rezdiffra 100 mg filmdrasjerte tabletter
resmetirom

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg resmetirom.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Tablett, filmdrasjert
28 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Dublin
D06 H685
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/25/1962/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Rezdiffra 100 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rezdiffra 100 mg filmdrasjerte tabletter
resmetirom

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Rezdiffra 60 mg filmdrasjerte tabletter
Rezdiffra 80 mg filmdrasjerte tabletter
Rezdiffra 100 mg filmdrasjerte tabletter
resmetirom

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Rezdiffra er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Rezdiffra
3. Hvordan du bruker Rezdiffra
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Rezdiffra
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Rezdiffra er og hva det brukes mot

Rezdiffra inneholder virkestoffet resmetirom.

Rezdiffra er et legemiddel som brukes hos voksne for behandling av metabolsk dysfunksjonsassosiert steatohepatitt (MASH). MASH er en leversykdom der fett bygger seg opp i leveren, noe som kan føre til inflammasjon og skade på levercellene. Rezdiffra brukes hos voksne som har opplevd inflammasjon og celledskade, noe som resulterer i moderat arrdannelse (fibrose i stadium 2) eller betydelig arrdannelse (fibrose i stadium 3).

Virkestoffet i Rezdiffra, resmetirom, fungerer ved å binde seg til og aktivere et protein som kalles tyreoidhormonreseptor-beta (THR-β) i en type leverceller som kalles hepatocytter. Hos pasienter med MASH fungerer THR-β dårligere. Ved å aktivere THR-β i leveren, øker resmetirom nedbrytningen av fett. Dette reduserer mengden av fett som lagres i leveren, noe som kan bidra til å redusere inflammasjon, fibrose og forbedre dens funksjon.

2. Hva du må vite før du bruker Rezdiffra

Bruk ikke Rezdiffra

- dersom du er allergisk overfor resmetirom eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Rezdiffra.

Fortell spesielt legen din dersom du:

- har andre leverproblemer enn MASH, som f.eks. en leverinfeksjon, inkludert virushepatitt (inflammasjon i leveren forårsaket av en virusinfeksjon), eller en leversykdom som involverer immunsystemet (kroppens naturlige forsvar). Dette inkluderer autoimmun hepatitt (inflammasjon i leveren som følge av at immunsystemet angriper kroppens egne celler) og primær biliær kolangitt (leverskade som følge av at immunsystemet angriper gallegangene, rørene som frakter galle fra leveren)
- drikker alkoholholdige drikker eller har leverskade på grunn av alkoholinntak
- har problemer med galleblæren, inkludert gallesteiner (små steiner, vanligvis laget av kolesterol, som dannes i galleblæren)

Barn og ungdom

Ikke gi dette legemidlet til barn og ungdom under 18 år. Det er ikke kjent om Rezdiffra er trygt og effektivt for dem.

Andre legemidler og Rezdiffra

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker noen av de følgende legemidlene, da disse legemidlene kan øke mengden Rezdiffra i kroppen din, noe som kan øke risikoen for bivirkninger av Rezdiffra:

- *klopidogrel* (for å redusere koagulering av blodet)
- *deferasiroks* (for å fjerne overflødig jern fra kroppen)
- *gemfibrozil* (for å senke fettinnholdet i blodet)
- *teriflunomid* (for å behandle multippel sklerose)

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker noen av de følgende legemidlene, da Rezdiffra kan øke mengden av disse legemidlene i kroppen din, noe som kan øke risikoen for bivirkninger av disse legemidlene:

- *atorvastatin*, *pravastatin*, *rosuvastatin*, *simvastatin* (en gruppe legemidler som kalles statiner, for å senke kolesterolnivåer)
- *pioglitazon* (eller andre såkalte CYP2C8-substrater, en bestemt legemiddelklasse for å behandle diabetes)

Graviditet og amming

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Rezdiffra har ikke blitt undersøkt hos gravide kvinner. Rezdiffra er ikke anbefalt under graviditet.

Det er ikke kjent om Rezdiffra skilles ut i morsmelk og kan påvirke barnet. Legen din vil hjelpe deg å avgjøre om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Rezdiffra skal avsluttes / avstås fra, tatt i betraktning fordelene av ammingen for barnet og fordelene av behandlingen med Rezdiffra for moren.

Kjøring og bruk av maskiner

Dette legemidlet har ingen eller ubetydelig innvirkning på din evne til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Rezdiffra inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som “natriumfritt”.

3. Hvordan du bruker Rezdiffra

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvor mye du skal ta

Rezdiffra er tilgjengelig i tablettform som tas via munnen, og som kan tas med eller uten mat. Dosen av Rezdiffra er basert på kroppsvekten din. For pasienter som veier:

- mindre enn 100 kg, er den anbefalte dosen 80 mg én gang daglig
- 100 kg eller mer, er den anbefalte dosen 100 mg én gang daglig

Legen din kan justere dosen avhengig av leverfunksjonen din og om du bruker visse legemidler (se avsnittet «Andre legemidler og Rezdiffra»).

Dersom du tar for mye av Rezdiffra

Rådfør deg med lege dersom du har eller tror du har tatt for mye Rezdiffra.

Dersom du har glemt å ta Rezdiffra

Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose. Ta neste dose til vanlig tid.

Dersom du avbryter behandling med Rezdiffra

Ikke slutt å ta Rezdiffra uten først å ha diskutert dette med legen din.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Du kan oppleve kvalme og diaré når du begynner å ta Rezdiffra. Disse bivirkningene er vanligvis milde og går ofte over av seg selv i løpet av mindre enn 3 uker. Hvis disse problemene ikke går over innen 3 uker, eller hvis de blir verre, ta kontakt med legen din.

Svært vanlige (kan ramme mer enn 1 av 10 personer):

- diaré
- kvalme

Vanlige (kan ramme opptil 1 av 10 personer):

- kløe (pruritus)

Mindre vanlige (kan ramme opptil 1 av 100 personer):

- oppkast
- magesmerter
- forstoppelse
- utslett
- svimmelhet

Sjeldne (kan ramme opptil 1 av 1 000 personer):

- inflammasjon i bukspyttkjertelen på grunn av en blokkering (obstruktiv pankreatitt)
- gallesteiner (kolelittiasis)
- inflammasjon i galleblæren (kolecystitt) eller problemer med bukspyttkjertelen eller gallegangene
- kløende utslett (urtikaria)

Ikke kjent (kan ramme et ukjent antall personer):

- Unormale leverfunksjonstester (hepatoksisitet)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Rezdiffra

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og bliseret etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Rezdiffra

- Virkestoff er resmetirom.
Hver filmdrasjerte tablett inneholder:
 - Rezdiffra 60 mg: 60 mg resmetirom.
 - Rezdiffra 80 mg: 80 mg resmetirom.
 - Rezdiffra 100 mg: 100 mg resmetirom.
- Andre innholdsstoffene er:
 - *Tablettkjerne:* Mikrokrystallinsk cellulose, mannitol, krysskarmellosenatrium (se avsnitt 2 «Rezdiffra inneholder natrium»), kolloidal vannfri silika, magnesiumstearat.
 - *Tablettens filmdrasjering:* Polyvinylalkohol, titandioksid (E 171), makrogol, talkum.
 - Rezdiffra 80 mg filmdrasjerte tabletter inneholder også gult jernoksid (E 172).
 - Rezdiffra 100 mg filmdrasjerte tabletter inneholder også gult jernoksid (E 172) og rødt jernoksid (E 172).

Hvordan Rezdiffra ser ut og innholdet i pakningen

Rezdiffra 60 mg filmdrasjerte tabletter er hvite, 6,4 mm x 12,2 mm ovale filmdrasjerte tabletter preget med «P60» på den ene siden og glatt på den andre siden.

Rezdiffra 80 mg filmdrasjerte tabletter er gule, 7,1 mm x 13,5 mm ovale filmdrasjerte tabletter preget med «P80» på den ene siden og glatt på den andre siden.

Rezdiffra 100 mg filmdrasjerte tabletter er beige til rosaaktige, 7,6 mm x 14,6 mm ovale filmdrasjerte tabletter preget med «P100» på den ene siden og glatt på den andre siden.

Rezdiffra filmdrasjerte tabletter er pakket i PVC/PCTFE-blistere med aluminiumsfolie.

Pakningsstørrelse

28 filmdrasjerte tabletter.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Dublin
D06 H685
Irland

Tilvirker

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Dette legemidlet er gitt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og oppdatere dette pakningsvedlegget etter behov.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>.