

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rezdiffra 60 mg filmdragerade tabletter
Rezdiffra 80 mg filmdragerade tabletter
Rezdiffra 100 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Rezdiffra 60 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 60 mg resmetirom.

Rezdiffra 80 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 80 mg resmetirom.

Rezdiffra 100 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg resmetirom.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Rezdiffra 60 mg filmdragerade tabletter

Vita, ovala filmdragerade tabletter, präglade med "P60" på ena sidan och släta på den andra sidan.
Ungefärlig tablettstorlek: 6,4 mm x 12,2 mm.

Rezdiffra 80 mg filmdragerade tabletter

Gula, ovala filmdragerade tabletter, präglade med "P80" på ena sidan och släta på den andra sidan.
Ungefärlig tablettstorlek: 7,1 mm x 13,5 mm.

Rezdiffra 100 mg filmdragerade tabletter

Beige till rosaaktiga, ovala filmdragerade tabletter, präglade med "P100" på ena sidan och släta på den andra sidan. Ungefärlig tablettstorlek: 7,6 mm x 14,6 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1. Terapeutiska indikationer

Rezdiffra är avsett att användas i kombination med kost och motion för behandling av vuxna med icke-cirrotisk metabolisk dysfunktionell steatohepatit (MASH) med måttlig till avancerad leverfibros (fibrosstadierna F2–F3).

4.2. Dosering och administreringssätt

Dosering

Doseringen baseras på patientens kroppsvikt (se avsnitt 5.2):

- För patienter som väger < 100 kg är den rekommenderade dosen 80 mg som tas oralt en gång om dagen.
- För patienter som väger ≥ 100 kg är den rekommenderade dosen 100 mg som tas oralt en gång om dagen.

Missade eller fördröjda doser

Om patienten missar en dos resmetirom ska patienten ta nästa dos vid den schemalagda tiden. En dubbel dos ska inte tas för att kompensera för den missade dosen.

CYP2C8-hämmare

Samtidig användning av resmetirom med starka CYP2C8-hämmare (t.ex. gemfibrozil) rekommenderas inte. Om resmetirom används samtidigt med en måttlig CYP2C8-hämmare (t.ex. klopido­grel, deferasirox, teriflunomid) ska dosen resmetirom sänkas från 100 mg till 80 mg för patienter som väger ≥ 100 kg och från 80 mg till 60 mg för patienter som väger < 100 kg (se avsnitt 4.5).

Särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion

- *Lätt nedsatt leverfunktion*

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A). Säkerhet och effekt har inte fastställts vid Child-Pugh A-cirros (se avsnitt 5.2).

- *Måttligt eller allvarligt nedsatt leverfunktion.*

Ökad exponering ($C_{\max}$ och AUC) för resmetirom har observerats hos patienter med måttligt eller allvarligt nedsatt leverfunktion. Resmetirom får inte ges till patienter med måttligt eller allvarligt (Child-Pugh B eller C) nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

- *Lätt nedsatt njurfunktion (eGFR 60 till 89 ml/min), måttligt nedsatt njurfunktion (eGFR 30 till 59 ml/min) och allvarligt nedsatt njurfunktion (eGFR 15 till 29 ml/min)*

Ingen dosjustering av resmetirom rekommenderas för patienter med lätt, måttligt eller allvarligt nedsatt njurfunktion. Vid måttligt eller allvarligt nedsatt njurfunktion ligger den ökade exponeringen inom den förväntade variabiliteten i exponeringen (se avsnitt 5.2).

Äldre

Ingen dosjustering krävs för patienter i åldern ≥ 65 år (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för resmetirom hos barn och ungdomar under 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Oral användning.

Resmetirom kan tas med eller utan föda (se avsnitt 5.2)

4.3. Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4. Varningar och försiktighet

Reaktioner i gallblåsan

I kliniska studier sågs kolecystit oftare hos patienter som behandlades med resmetirom än hos placebobehandlade patienter. Vid misstänkt kolelitiasis är diagnostiska studier av gallblåsan och lämplig klinisk uppföljning motiverat.

Användning vid andra leversjukdomar

Resmetirom har inte studerats hos patienter med andra underliggande leversjukdomar. Resmetirom ska användas med försiktighet hos MASH-patienter med andra underliggande leversjukdomar såsom autoimmuna leversjukdomar eller aktiv virushepatit. Resmetirom ska användas med försiktighet hos patienter med alkoholrelaterad leversjukdom.

Leverenzym

Utför regelbundna kontroller av leverenzym under behandlingen. Vid misstänkt levertoxicitet, sätt ut behandlingen med resmetirom och fortsätt övervaka leverfunktionsvärdena.

Natriumhalt

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per tablett och är därmed näst intill ”natriumfritt”.

4.5. Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Resmetirom metaboliseras delvis av CYP2C8.

Effekter av andra läkemedel på resmetirom

CYP2C8-hämmare

Klopidogrel, en måttlig CYP2C8-hämmare, ökade exponeringen för resmetirom (C_{max} ökade 1,3 gånger och AUC 1,7 gånger) hos friska vuxna försökspersoner. Justering av dosen av resmetirom rekommenderas vid samtidig användning med måttliga CYP2C8-hämmare. Eftersom större ökning förväntas med starka hämmare (t.ex. gemfibrozil) rekommenderas inte användning av dessa (se avsnitt 4.2).

OATP1B1, OATP1B3 och BCRP-hämmare

Inga kliniskt signifikanta skillnader sågs i farmakokinetiken för resmetirom vid samtidig användning med ciklosporin (en OATP1B1/1B3- och BCRP-hämmare).

Effekter av resmetirom på andra läkemedel

HMG-CoA-reduktashämmare (statiner)

Effekten av resmetirom på farmakokinetiken för statiner (dvs. simvastatin, rosuvastatin, pravastatin och atorvastatin) utvärderades i studier på friska försökspersoner:

- Simvastatin: AUC ökade 1,7 gånger och C_{max} 1,4 gånger efter en engångsdos simvastatin 20 mg tillsammans med resmetirom (100 mg/dag).
- Rosuvastatin: AUC ökade 1,4 gånger och C_{max} 1,8 gånger efter en engångsdos rosuvastatin 20 mg tillsammans med resmetirom (100 mg/dag).
- Pravastatin: AUC ökade 1,4 gånger och C_{max} 1,3 gånger efter en engångsdos pravastatin 40 mg tillsammans med resmetirom (100 mg/dag).
- Atorvastatin: AUC ökade 1,4 gånger utan någon förändring av C_{max} efter en engångsdos atorvastatin 20 mg tillsammans med resmetirom (100 mg/dag).

Dosen av rosuvastatin och simvastatin ska begränsas till en daglig dos på 20 mg och dosen av pravastatin och atorvastatin till en daglig dos på 40 mg.

CYP2C8-substrat

Resmetirom är ett substrat och en mild hämmare av CYP2C8. I en klinisk studie på friska försökspersoner ledde samtidig administrering av en oral engångsdos pioglitazon (15 mg), ett måttligt känsligt CYP2C8-substrat, tillsammans med resmetirom (100 mg/dag) till en 1,5-faldig ökning av AUC för pioglitazon utan förändring av C_{max} .

Även om ingen dosjustering krävs rekommenderas klinisk övervakning när resmetirom används tillsammans med vissa CYP2C8-substrat för vilka små öknings av exponeringen kan leda till allvarliga eller dosrelaterade biverkningar.

Warfarin

Hos friska försökspersoner med stabil internationell normaliserad kvot (INR) hade flera dagars administrering av resmetirom (100 mg/dag) minimal effekt på AUC och C_{max} för R- och S-warfarin. Ingen dosjustering krävs.

4.6. Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från användningen av resmetirom hos gravida kvinnor. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Som en försiktighetsåtgärd bör användning av resmetirom helst undvikas under graviditet.

Amning

Det är inte känt om resmetirom och/eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjöl. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avstå från behandling med resmetirom, efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Det finns inga data om fertilitet hos människa. Djurstudier tyder inte på några direkta eller indirekta effekter på fertiliteten (se avsnitt 5.3).

4.7. Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Resmetirom har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8. Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna är diarré, illamående och klåda.

Diarré inträffade vanligtvis vid behandlingsstarten, var lindrig till måttlig och självbegränsande, och upphörde i genomsnitt inom 2 till 3 veckor. Mediantiden för fullständig resolution av diarré var 3 till 4 veckor. Illamående inträffade vid behandlingsstarten och var lindrig till måttlig, samt var vanligare hos kvinnliga patienter.

Andra sällsynta händelser var kolecystit och urtikaria.

Den vanligaste orsaken till avbrott i alla åldersgrupper var försökspersonens utträde ur studien.

Tabell över biverkningar

Om inget annat anges bygger biverkningsfrekvenserna i tabell 1 på de biverkningsfrekvenser, oavsett orsak, som identifierats hos patienter som randomiserats till de dubbelblinda behandlingsarmarna i de kliniska fas 3-studierna (MAESTRO-NASH och MAESTRO-NAFLD-1).

Biverkningar förtecknas enligt MedDRA-systemets organklass och frekvens: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp redovisas biverkningar efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1 Tabell över biverkningar i MAESTRO-NASH och MAESTRO-NAFLD-1

Organsystemklass	Frekvens: Biverkningar
Centrala och perifera nervsystemet	Mindre vanliga: Yrsel
Magtarmkanalen	Mycket vanliga: Diarré, illamående Mindre vanliga: Buksmärta, förstoppning, kräkningar Sällsynta: Obstruktiv pankreatit ²
Lever och gallvägar	Sällsynta: Kolecystit ^{1,2} , kolelitiasis Ingen känd frekvens: Levertoxicitet
Hud och subkutan vävnad	Vanliga: Pruritus (klåda i huden) Mindre vanliga: Hudutslag Sällsynta: Urtikaria

¹ Termen "kolecystit" innefattar rekommenderade termer för gallsten, gallkolik, galldilatation, kolecystit, akut kolecystit, kronisk kolecystit och kolangit.

² En högre incidens av kolecystit och obstruktiv pankreatit (gallsten) observerades i behandlingsarmarna jämfört med placebo. De exponeringsjusterade incidenstalen för dessa händelser var dock lägre än 1 per 100 patientår för samtliga behandlingsarmar.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Förhöjda leverenzym

Lätta ökning av de genomsnittliga nivåerna av alaninaminotransferas (ALAT) och aspartataminotransferas (ASAT) observerades under de första 4 veckorna efter inledd behandling med resmetirom. Dessa förhöjningar var vanligare hos patienter som genomgick samtidig statinbehandling. I båda dosarmarna för resmetirom var ALAT- och ASAT-värdenas genomsnittliga ökning mindre än 1,5 gånger utgångsvärdet vid 4 veckor efter behandlingsstart. Dessa värden återgick till utgångsvärdet omkring 8 veckor efter inledd behandling.

Sköldkörtelfunktionstester

En minskning av nivåerna av fritt prohormon T4 (FT4) med i genomsnitt 2 procent, 13 procent och 17 procent sågs vid 12 månader hos patienter som behandlades med placebo, resmetirom 80 mg en gång om dagen respektive resmetirom 100 mg en gång om dagen, med minimala förändringar i aktivt hormon T3 eller i TSH. Inga kliniska fynd var förknippade med FT4-minskningar.

Andra särskilda populationer

Äldre

Av de 1 794 patienterna med MASH i kliniska studier av resmetirom som hade fått den rekommenderade dosen (80 mg eller 100 mg) var 440 (25 procent) 65 år eller äldre och 54 (3 procent) 75 år eller äldre. Avbrottsfrekvensen bland äldre patienter ≥ 65 år i MAESTRO-NASH var högre vid 100 mg än 80 mg.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9. Överdoser

I kliniska studier på friska försökspersoner var den högsta testade dosen resmetirom 200 mg en gång om dagen i upp till 14 dagar, utan rapporter om ytterligare biverkningar.

Vid överdosering ska patienten övervakas avseende tecken eller symtom på biverkningar (se avsnitt 4.8), och understödande vård ska ges vid behov.

Läkemedlet kommer sannolikt inte att avlägsnas vid hemodialys på grund av hög proteinbindning (se avsnitt 5.2).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1. Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Gall- och leverterapi, leverterapi, ATC-kod: A05BA11.

Verkningsmekanism

Resmetirom är en leverinriktad partiell agonist för sköldkörtelhormonreceptor beta (THR- β). Resmetirom gav 83,8 procent av det maximala svaret jämfört med trijodotyronin (T3), med ett EC₅₀-värde på 0,21 μ M i en funktionell in vitro-analys för aktivering av THR- β . Samma funktionella analys för sköldkörtelhormonreceptor alfa-agonism (THR- α) visade 48,6 procent effekt för resmetirom i förhållande till T3, med ett EC₅₀-värde på 3,74 μ M. THR- β är den dominerande formen av THR i

levern. Stimulering av THR- β i levern förbättrar den mitokondriella funktionen och fettmetabolismen, samt ökar β -oxideringen av fettsyror, med efterföljande minskning av lipotoxiskt fett i levern, inflammation och leverfibros. Resmetiroms leverinriktade THR- β -agonism är särskilt relevant för behandling av MASH och leder till minimal aktivitet utanför målet på THR- α i vävnader såsom hjärta och skelett.

Farmakodynamisk effekt

Leverns fetthalt

Resmetirom minskar leverns fetthalt enligt mätning genom magnetisk resonanstomografi-protondensitetsfettfraktion (MRT-PDFF) eller FibroScan-kontrollerad attenueringsparameter (CAP). Minskning av leverns fetthalt genom MRT-PDFF observerades vid 16 veckors (den första bedömningen) och 52 veckors behandling. Minskningar av leverns fetthalt genom CAP observerades vid 52 veckors behandling.

Sänkning av lipider

Resmetirom sänker halterna av LDL-kolesterol, apolipoprotein B, lipoprotein (a) och triglycerid i blodet. Sänkningar av alla lipideffektmått observerades initialt efter 4 veckor (den första bedömningen) och bibehölls vid 24 veckors och genom 52 veckors behandling.

Prohormon FT4

Minskade koncentrationer av prohormon FT4 observerades vid den första bedömningen vid 4 veckors behandling. Liknande minskningar av FT4 observerades under behandlingen.

Könshormonbindande globulin (SHBG)

Resmetirom ökade koncentrationerna av könshormonbindande globulin (SHBG) vid den första bedömningen vid 4 veckors behandling och vid längre behandlingstider. Vid vecka 52 ökade SHBG från baslinjen med 145 procent (95-procentigt KI: 128, 160 procent) för 80 mg, 205 procent (95-procentigt KI: 182, 229 procent) för 100 mg och -0,4 procent (95-procentigt KI: -4, 2 procent) för placebo. Inga kända biverkningar var förknippade med förhöjda SHBG-värden.

Hjärtats elektrofysiologi

Resmetirom förlängde inte QT-intervallet, PR-intervallet, QRS-intervallet eller ändrade hjärtfrekvensen i en studie på friska försökspersoner vid en dos på 200 mg som gavs under sju dagar.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av resmetirom undersöktes i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad klinisk multicenterstudie med patienter med MASH med leverfibros (MAESTRO-NASH). Den 54 månader långa delen av MAESTRO-NASH är fortfarande pågående. De dubbla primära effektmåten för 52-veckorsanalysen var effekterna av resmetirom jämfört med placebo på 1) procentandelen patienter med resolution av NASH (ballooning 0, inflammation 0,1) i samband med minst en 2-punkts minskning av NAFLD:s aktivitetspoäng (NAS) och utan försämring av fibros genom leverbiopsi, och 2) den histologiska förbättringen från baslinjen påvisad genom minst en 1-punkts förbättring av fibros (NASH Clinical Research Network [CRN] system) genom leverbiopsi utan försämring av NAS (totalt tre NAS-komponenter: ballooning, inflammation och steatos).

Patienter med metabola riskfaktorer och vars utgångsvärde eller nyligen genomgången leverbiopsi visade NASH med ett NAS på minst 4 och fibros i stadium 2 eller 3 inkluderades i MAESTRO-NASH.

I den 52 veckor långa bedömningen ingick 917 patienter med F2- eller F3-fibros som fick resmetirom 80 mg (n=306), resmetirom 100 mg (n=308) eller placebo (n=303) en gång om dagen, som tillägg till livsstilsrådgivning om kost och motion. Patienterna stod på stabila doser av läkemedel för diabetes,

dyslipidemi och hypertoni. Patienterna stratifierades efter typ 2-diabetesstatus vid baslinjen (närvarande/frånvarande) och fibrosstadium.

Demografiska faktorer och sjukdomsegenskaper vid baslinjen balanserades mellan behandlingsarmarna. Genomsnittsåldern (SD) vid baslinjen var 57 (11) år. 25 procent av patienterna var äldre än 65 år, och 2 procent av patienterna var 75 år eller äldre. Totalt sett var 56 procent kvinnor, 21 procent av spanskamerikanskt etniskt ursprung, och etniska ursprung innefattade 89 procent vita, 3 procent andra, 3 procent asiater och 2 procent svarta. Genomsnittligt BMI var 36 (7) och genomsnittlig kroppsvikt var 101 (23) kg. Egenskaper avseende sjukdom och komorbiditet vid baslinjen visas i tabell 2.

Tabell 2: Egenskaper vid baslinjen avseende sjukdom och komorbiditet hos F2- och F3-patienter registrerade i MAESTRO-NASH

	Totalt (N=917)
Typ 2-diabetes, n (%)	614 (67)
Hypertoni, n (%)	715 (78)
Dyslipidemi, n (%)	652 (71)
Statinanvändning, n (%)	441 (48)
Användning av tyroxin, n (%)	124 (14)
FibroScan VCTE (kPa), median (Q1, Q3)	12 (10; 15)
FibroScan CAP (dB/m), median (Q1, Q3)	350 (321; 378)
MRT-PDFF (%), median (Q1, Q3)	17 (13; 22)
Fibrosstadium	
F2, n (%)	319 (35)
F3, n (%)	583 (64)
NAS vid screening ≥ 5 , n (%)	770 (84)
ELF-poäng (n=905), median (Q1, Q3)	9,7 (9,2; 10,4)
Fib-4 index (n=915), median (Q1, Q3)	1,3 (1,0; 1,8)

Anmärkning: Patienter som återfått F4 vid baslinjen ansågs vara F3 för stratifiering och analys och är inkluderade i F3-värdena.

Doserna 80 och 100 mg resmetirom uppnådde båda de primära effektmåten med statistiskt signifikant förbättring jämfört med placebo vid NASH-resolution och fibrosförbättring (med 1 stadium) (tabell 3). Konfidensintervall för andra studieeffektmått kontrollerades inte för flera bestämmingar. NASH-resolution och fibrosförbättring skedde konsekvent oavsett ålder, kön, diabetesstatus och fibrosstadium vid baslinjen. NASH-upplösning och fibrosförbättring (kombinerad) och två stadiers minskning av fibrosen förbättrades också med båda doserna resmetirom jämfört med placebo.

Tabell 3 Effekt av resmetirom hos F2/F3-patienter vid vecka 52 på de primära leverbiopsieffektmått för MAESTRO-NASH

Vecka 52 effektmått	Resmetirom 80 mg (N=300)	Resmetirom 100 mg (N=306)	Placebo (N=300)
NASH-resolution (%)	26	30	10
% skillnad jämfört med placebo (95 % KI)	16 (11, 22)	21 (15, 26)	
p-värde	< 0,0001	< 0,0001	
Förbättring av fibros (%)	27	29	17
% skillnad jämfört med placebo (95 % KI)	9 (4, 15)	12 (6, 18)	
p-värde	0,0017	< 0,0001	

Anmärkning: Saknade data betraktades som uteblivet svar på behandlingen. Dessutom uteslöts 11 patienter vars biopsier fördröjdes utanför analysfönstret på grund av covid-19-relaterade problem.

Minskningar från baslinjen av leverenzymerna hos resmetirom jämfört med placebo-behandlade patienter observerades vid vecka 12 och fortsatte att minska under ett år (tabell 4).

Tabell 4: Genomsnittlig procentuell förändring från baslinjen till vecka 48 av leverenzymerna hos F2-F3-patienter – ANCOVA med placebobaserad (–CR) multipel imputering (vecka 52 modifierad intent-to-treat-population – 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 förhållande till placebo (95 % KI)	–18,2 (–27,0; –9,5)	–23,6 (–32,5; –14,7)	
ASAT (% CFB)	–13,8	–18,7	3,6
I förhållande till placebo (95 % KI)	–17,4 (–25,7; –9,1)	–22,2 (–30,7; –13,8)	
GGT (% CFB)	–21,8	–27,4	5,7
I förhållande till placebo (95 % KI)	–27,5 (–36,8; –18,1)	–32,0 (–42,7; –23,4)	

ANCOVA = kovariansanalys; % CFB = procentuell förändring från baslinjen; KI = konfidensintervall;

CR=kopieringsreferens

Anmärkning: n = antal patienter som användes för att beräkna LSM efter imputering (imputering utfördes inte för patienter utan baslinjedata).

Anmärkning: Patienter som uppfyllde kraven för F3 och som av någon av patologerna ombedömdes som F4 vid baslinjen ingår i denna analys.

% CFB = procentuell förändring från baslinjen

För ett antal NASH-biomarkörer observerades, hos patienter med förhöjd baslinje, större förbättringar från baslinjen till vecka 52 hos resmetirom jämfört med placebo-behandlade patienter, däribland CK-18, ELF-poäng, PIIINP, TIMP-1 och hyaluronsyra (HA).

Resultaten av de bilddiagnostiska effektmått visade totalt sett stöd för den primära utvärderingen såsom visas i följande tabell (tabell 5).

Tabell 5: Genomsnittlig förändring från baslinjen för bilddiagnostiska effektmått vid vecka 52 hos F2/F3-patienter – ANCOVA med placebobaserad (CR) multipel imputering (vecka 52 modifierad intent-to-treat-population – 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 förhållande till 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 förhållande till placebo (95 % KI)	-21,0 (-30,5; -11,6)	-22,2 (-31,4; -12,9)	

ANCOVA = kovariansanalys; CFB = förändring från baslinjen; KI = konfidensintervall; CR = kopieringsreferens

Anmärkning: n = antal patienter som användes för att beräkna LSM efter imputering (imputering utfördes inte för patienter utan baslinjedata).

Anmärkning: Patienter som uppfyllde kraven för F3 och som av någon av patologerna omdömdes som F4 vid baslinjen ingår i denna analys.

Resmetirom minskade lipidpartiklar och lipoproteinpartiklar i större utsträckning än placebo (tabell 6). Vecka 24 gav resmetirom upphov till en signifikant sänkning av LDL-C, det främsta sekundära effektmåttet i MAESTRO-NASH, vid båda de studerade doserna.

Tabell 6: Genomsnittlig procentuell förändring från baslinjen till vecka 52 av LDL-C hos F2/F3-patienter

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

Anmärkning: N är baserat på totalt 917 patienter minus en patient i gruppen Resmetirom 80 mg som inte hade ett utgångsvärde för LDL-C.

Anmärkning: Saknade data imputerades med placebobaserad (CR) multipel imputering

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för resmetirom för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av metabolisk dysfunktionell steatohepatit (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Villkorat godkännande

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”villkorat godkännande för försäljning”. Detta innebär att det ska komma fler uppgifter om läkemedlet. Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

5.2. Farmakokinetiska egenskaper

Efter dagliga engångsdoser uppnås vanligtvis steady-state inom 3 till 6 dagar efter doseringen. Exponeringen för resmetirom vid steady-state ökar dosproportionerligt mellan doserna 40 mg (0,5 gånger den lägsta godkända rekommenderade dosen) och 100 mg. Exponeringen för resmetirom ökar mer än dosproportionerligt mellan doserna 100 mg och 200 mg (2 gånger den högsta godkända rekommenderade dosen) med cirka 5,6 gånger. Exponeringen för resmetirom ökade 1,5 till 3 gånger efter en daglig engångsdos. MGL-3623-metaboliten ackumuleras dock inte. Den uppskattade totala

systemiska exponeringen vid steady-state för MASH-patienter från farmakokinetisk populationsmodell (PK) sammanfattas i tabell 7 nedan. Exponeringen för resmetirom är likartad mellan MASH-patienter med stadium F2-fibros och stadium F3-fibros.

Tabell 7: Uppskattad systemisk exponering för resmetirom vid steady-state hos patienter med MASH med fibros (F2 och F3).

	Resmetirom 80 mg Medelvärde (CV %)	Resmetirom 100 mg Medelvärde (CV %)
$C_{\max,ss}$ (ng/ml)	773 (45,4)	953 (46,1)
$AUC_{\tau,ss}$ (ng*h/ml)	5 780 (66,1)	7 740 (71,8)

Absorption

Mediantiden till maximal plasmakoncentration av resmetirom ($T_{\max}$) är cirka 4 timmar efter multipla dagliga doser av resmetirom 80 mg eller 100 mg.

Effekt av föda

Samtidig administrering med en fettrik måltid (cirka 150, 250 respektive 500–600 kalorier från protein, kolhydrater respektive fett) hade ingen kliniskt relevant effekt på den orala biotillgängligheten av resmetirom. Samtidig administrering av föda ledde till en 33-procentig minskning av $C_{\max}$, 11-procentig minskning av AUC och en fördröjning av medianvärdet för $T_{\max}$ med cirka 2 timmar jämfört med vid fastande tillstånd.

Distribution

Den skenbara distributionsvolymen vid steady-state (V_d/f) för resmetirom är starkt korrelerad till kroppsvikten. Baserat på populationsfarmakokinetisk analys var medianvärdet för V_d/F vid steady-state 62,8 l för MASH-patienter med fibros i stadium F2/F3 och mediankroppsvikten 99 kg. Resmetirom är proteinbundet i plasma till över 99 procent.

Metabolism

In vitro-studier visade att resmetirom delvis metaboliseras av CYP2C8 och är ett substrat för transportörer såsom OATP1B1, OATP1B3 och BCRP.

Resmetirom har två huvudsakliga metaboliter: oxalsyra och MGL-3623. MGL-3623 är ungefär 30 gånger mindre potent vid THR- β än resmetirom. MGL-3623 stod för cirka 16 procent och oxalsyra för cirka 15 procent av total AUC i plasma i en oral massbalansstudie med upprepad dos med hjälp av en dos på 100 mg lösning av resmetirom. MGL-3623 ackumuleras inte med upprepad dosering av resmetirom.

Eliminering

Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys hos MASH-patienter med fibros i stadium F2/F3 är medianvärdet för terminal halveringstid i plasma ($t_{1/2}$) för resmetirom 4,5 timmar. Medelvärde för skenbar clearance (CL/F) vid steady-state är 18,6 l/h (CV%: 64,4).

Särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion

Användning av resmetirom ska undvikas hos patienter med dekompenenserad cirros. Måttligt eller allvarligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B eller C) ökar resmetiroms $C_{\max}$ och AUC, vilket kan öka risken för biverkningar.

Dispositionen av resmetirom och dess metabolit jämfördes hos icke-MASH-patienter med nedsatt leverfunktion (lätt [N=10], måttligt [N=10] och allvarligt [N=3] enligt Child-Pugh-metoden) samt hos patienter med normal leverfunktion (n=8) efter upprepad 80 mg-dosering av resmetirom under 6 dagar.

Jämfört med patienter med normal leverfunktion var den procentuella andelen av det geometriska medelvärdet av AUC för resmetirom 115 procent, 303 procent och 2 350 procent hos patienter med lindrigt, måttligt respektive allvarligt nedsatt leverfunktion efter upprepad 80 mg-dosering under 6 dagar. Den procentuella andelen av de geometriska medelvärdena för $C_{\max}$ var 133 procent, 196 procent respektive 919 procent (se avsnitt 4.2).

Dispositionen av resmetirom och dess metabolit jämfördes hos MASH-patienter, där MASH-cirros kategoriserades med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A) och icke-cirrotisk MASH efter upprepad 100 mg-dosering av resmetirom under 6 dagar. Den farmakokinetiska dispositionen av resmetirom ändrades inte hos patienter med MASH-cirros med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A) jämfört med hos icke-cirrotiska MASH-patienter. Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A-cirros).

Resmetiroms säkerhet och effekt har inte fastställts hos patienter med MASH-cirros.

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken för resmetirom och dess metabolit MGL-3623 utvärderades hos personer med lätt, måttligt och allvarligt nedsatt njurfunktion. Renal utsöndring är en mindre betydande elimineringsväg. Hos försökspersoner med lätt och måttligt nedsatt njurfunktion var exponeringen för resmetirom jämförbar med den hos patienter med normal njurfunktion och var inte kliniskt relevant. Hos försökspersoner med allvarligt nedsatt njurfunktion ($eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ledde upprepad dosering till en cirka 1,5-faldig ökning av AUC och en 1,3-faldig ökning av $C_{\max}$ för resmetirom jämfört med matchade friska kontroller. Exponeringen för metaboliten MGL-3623 ökade i mindre utsträckning. Dessa ökningar höll sig inom den variabilitet som observerats i den allmänna populationen vid den rekommenderade dosen. Det är viktigt att notera att de observerade förändringarna i exponeringen inte var förknippade med kliniskt betydelsefulla förändringar i farmakodynamiska markörer (inräknat sköldkörtelhormoner, lipider och SHBG) eller säkerhetssignaler. Därför anses ingen dosjustering nödvändig för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Andra särskilda populationer

Resmetiroms farmakokinetik påverkades inte av ålder (< 65 år och ≥ 65 år), kön eller etnicitet. Inga effekter av etnicitet utvärderades.

Resultaten av den farmakokinetiska populationsmodellen tyder på en snabbare clearance av resmetirom hos patienter med högre kroppsvikt (se avsnitt 4.2). Ingen annan parameter som påverkade effektparametrarna än kroppsvikt identifierades i resmetiroms exponerings-responsmodell.

5.3. Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet och genotoxicitet visade inga särskilda risker för människa.

Karcinogenes

I en tvåårig studie på CD-1 möss gav resmetirom upphov till leiomyom eller leiomyosarkom i livmodern vid en dos på 100 mg/kg/dag (51 gånger den högsta rekommenderade dosen baserat på AUC). Inga tumorogena effekter sågs hos honmöss vid doser på upp till 30 mg/kg/dag (14 gånger den maximala rekommenderade dosen baserat på AUC) eller hos hanmöss vid doser på upp till 100 mg/kg/dag (35 gånger den maximala rekommenderade dosen baserat på AUC).

I en tvåårig studie på Sprague-Dawley-råttor gav resmetirom upphov till benigna fibroadenom i bröstkörteln hos hanar vid en dos på 30 mg/kg/dag (6,5 gånger den maximala rekommenderade dosen baserat på AUC). Inga tumorogena effekter sågs hos hanråttor vid doser på upp till 6 mg/kg/dag (3,7 gånger den maximala rekommenderade dosen baserat på AUC) eller hos honråttor vid doser på upp till 30 mg/kg/dag (3,4 gånger den maximala rekommenderade dosen baserat på AUC).

Fertilitet, reproduktion och utvecklingstoxicitet

I en studie av fertilitet och tidig embryoutveckling hos han- och honråttor sågs inga biverkningar av resmetirom på manlig eller kvinnlig fertilitet, reproduktionsorgan, reproduktionsfunktion eller tidig embryoutveckling vid orala doser upp till 30 mg/kg/dag (6,9 och 2,6 gånger den maximala rekommenderade dosen baserat på AUC, för hanar respektive honor).

Inga effekter på embryofetal utveckling sågs hos dräktiga råttor som behandlades oralt med upp till 100 mg/kg/dag (21 gånger den högsta rekommenderade dosen baserat på AUC) eller hos dräktiga kaniner som behandlades oralt med upp till 30 mg/kg/dag (2,8 gånger den högsta rekommenderade dosen baserat på AUC) under perioden för organogenes.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1. Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa
Mannitol
Kroskarmellosnatrium
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Magnesiumstearat

Tablettdragering

Rezdiffra 60 mg filmdragerade tabletter
Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E171)
Makrogol
Talk

Rezdiffra 80 mg filmdragerade tabletter
Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E171)
Makrogol
Talk
Gul järnoxid (E172)

Rezdiffra 100 mg filmdragerade tabletter

Poly(vinylalkohol)

Titandioxid (E171)

Makrogol

Talk

Gul järnoxid (E172)

Röd järnoxid (E172)

6.2. Inkompatibiliteter

Ej tillämpligt.

6.3. Hållbarhet

3 år.

6.4. Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5. Förpackningstyp och innehåll

Rezdiffra filmdragerade tabletter tillhandahålls i PVC-/PCTFE-blister med täckfilm av aluminiumfolie.

Förpackningsstorlek om 28 filmdragerade tabletter.

6.6. Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited

1 Castlewood Avenue

Dublin

D06 H685

Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/25/1962/001

EU/1/25/1962/002

EU/1/25/1962/003

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: 18 augusti 2025

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDET**
- E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR VILLKORAT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i artikel 9 i förordning (EG) nr 507/2006, och i enlighet med denna ska innehavaren av godkännande för försäljning lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel var sjätte månad.

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDEL

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga aktiviteter och åtgärder avseende farmakovigilans som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR VILLKORAT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Då detta är ett ”villkorat godkännande” för försäljning enligt artikel 14-a i förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, fullgöra följande åtgärder:

Beskrivning	Förfallodatum
För att bekräfta Resmetiroms effekt och säkerhet hos vuxna med icke-cirrotisk metabolisk dysfunktionell steatohepatit (MASH) med måttlig till avancerad leverfibros (fibrosstadierna F2–F3), ska innehavaren av godkännande för försäljning lämna in de slutgiltiga resultaten av MGL-3196-11 (MAESTRO-NASH), en dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad fas III-studie.	31 mars 2029
För att bekräfta Resmetiroms effekt och säkerhet hos vuxna med icke-cirrotisk metabolisk dysfunktionsassocierad steatohepatit (MASH) med måttlig till avancerad leverfibros (fibrosstadierna F2–F3), ska innehavaren av godkännande för försäljning lämna in de slutgiltiga resultaten av MGL-3196-19 (MAESTRO-NASH OUTCOME), en dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad fas III-studie.	31 mars 2028

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Rezdiffra 60 mg filmdragerade tabletter
resmetirom

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 60 mg resmetirom.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerad tablett
28 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Dublin
D06 H685
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/25/1962/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Rezdiffra 60 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Rezdiffra 60 mg filmdragerade tabletter
resmetirom

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Rezdiffra 80 mg filmdragerade tabletter
resmetirom

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 80 mg resmetirom.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerad tablett
28 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Dublin
D06 H685
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/25/1962/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Rezdiffra 80 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Rezdiffra 80 mg filmdragerade tabletter
resmetirom

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Rezdiffra 100 mg filmdragerade tabletter
resmetirom

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg resmetirom.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerad tablett
28 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Dublin
D06 H685
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/25/1962/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Rezdiffra 100 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Rezdiffra 100 mg filmdragerade tabletter
resmetirom

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Rezdiffra 60 mg filmdragerade tabletter
Rezdiffra 80 mg filmdragerade tabletter
Rezdiffra 100 mg filmdragerade tabletter
resmetirom

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Rezdiffra är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Rezdiffra
3. Hur du tar Rezdiffra
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Rezdiffra ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Rezdiffra är och vad det används för

Rezdiffra innehåller den aktiva substansen resmetirom.

Rezdiffra är ett läkemedel som ges till vuxna för att behandla metabol dysfunktionell steatohepatit (MASH). MASH är en leversjukdom där fett ansamlas i levern, vilket kan leda till inflammation och skador på levercellerna. Rezdiffra ges till vuxna som har drabbats av inflammation och cellskada som leder till måttlig ärrbildning (fibros i stadium 2) eller betydande ärrbildning (fibros i stadium 3).

Den aktiva substansen i Rezdiffra, resmetirom, verkar genom att binda till och aktivera proteinet sköldkörtelhormonreceptor beta (THR- β) i en typ av levercell som kallas hepatocyter. Hos patienter med MASH ses en nedsatt funktion hos THR- β . Genom att aktivera THR- β i levern ökar resmetirom nedbrytningen av fett. Detta minskar mängden fett som lagras in i levern, vilket kan bidra till att minska inflammation, fibros och förbättra leverns funktion.

2. Vad du behöver veta innan du tar Rezdiffra

Ta inte Rezdiffra

- om du är allergisk mot resmetirom eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6),

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Rezdiffra.

Tala i synnerhet om för läkaren om du

- har andra leverproblem än MASH, t.ex. en leverinfektion tillsammans med virushepatit (inflammation i levern som orsakas av en virusinfektion) eller någon leversjukdom som involverar immunsystemet (kroppens naturliga försvar); i detta ingår autoimmun hepatit (inflammation i levern som orsakas av att immunsystemet angriper kroppens egna celler) och primär biliär kolangit (leverskada som orsakas av att immunsystemet angriper gallgångarna, som är de gångar som transporterar galla från levern),
- intar alkoholhaltiga drycker eller har leverskada till följd av alkoholkonsumtion,
- har problem med gallblåsan, inräknat gallstenar (små stenar som vanligtvis består av kolesterol och som bildas i gallblåsan).

Barn och ungdomar

Detta läkemedel ska inte ges till barn och ungdomar under 18 år. Det är inte känt om Rezdiffra är säkert och effektivt för dem.

Andra läkemedel och Rezdiffra

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar något av följande läkemedel eftersom dessa läkemedel kan öka halten av Rezdiffra i kroppen, vilket kan öka risken för biverkningar av Rezdiffra:

- *klopidogrel* (används för att hämma blodets koagulering)
- *deferasirox* (används för att avlägsna överflödigt järn från kroppen)
- *gemfibrozil*: (används för att sänka blodfetterna)
- *teriflunomid* (används för behandling av multipel skleros)

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar något av följande läkemedel eftersom Rezdiffra kan öka halterna av dessa läkemedel i kroppen, vilket kan öka risken för biverkningar av dessa läkemedel:

- *atorvastotin*, *pravastotin*, *rosuvastotin*, *simvastotin* (en grupp läkemedel som kallas statiner och används för att sänka kolesterolnivåerna)
- *pioglitazon* (eller andra så kallade CYP2C8-substrat, en särskild läkemedelsklass för behandling av diabetes)

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du tar detta läkemedel.

Rezdiffra har inte studerats hos gravida kvinnor. Användning av Rezdiffra rekommenderas inte under graviditet.

Det är inte känt om Rezdiffra kan passera över i bröstmjölken och påverka barnet. Din läkare kommer att hjälpa dig att bestämma om du ska sluta amma eller avstå från behandling med Rezdiffra, med hänsyn tagen till fördelen med amning för barnet och fördelen med Rezdiffra för modern.

Körförmåga och användning av maskiner

Detta läkemedel har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Rezdiffra innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, och är därmed näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar Rezdiffra

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Hur stor dos du ska ta

Rezdiffra är en tablett som tas genom munnen. Den kan tas med eller utan mat. Dosen av Rezdiffra baseras på din kroppsvikt. För patienter som väger

- mindre än 100 kg är den rekommenderade dosen 80 mg en gång om dagen,
- 100 kg eller mer är den rekommenderade dosen 100 mg en gång om dagen.

Din läkare kan komma att justera din dos beroende på din leverfunktion och om du tar vissa läkemedel (se avsnittet ”Andra läkemedel och Rezdiffra”).

Om du har tagit för stor mängd av Rezdiffra

Tala om för läkaren om du har tagit eller tror att du har tagit för stor mängd av Rezdiffra.

Om du har glömt att ta Rezdiffra

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Ta i stället nästa dos vid den vanliga tiden.

Om du slutar att ta Rezdiffra

Sluta inte att ta Rezdiffra utan att först ha diskuterat med läkaren.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Du kan drabbas av illamående och diarré när du börjar ta Rezdiffra. Dessa biverkningar är i allmänhet lindriga och upphör ofta av sig själva på mindre än tre veckor. Om dessa problem inte har försvunnit inom 3 veckor eller om de förvärras ska du kontakta din läkare.

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- diarré
- illamående

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- klåda (pruritus)

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- kräkningar
- magsmärt
- förstoppning
- hudutslag
- yrsel

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare):

- inflammation i bukspottkörteln på grund av blockering (obstruktiv pankreatit)
- gallstenar (kolelitis)
- inflammation i gallblåsan (kolecystit) eller problem med bukspottkörteln eller gallgången
- kliande utslag (urtikaria)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):

- onormala leverfunktionsvärden (hepatotoxicitet).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedlets säkerhet.

5. Hur Rezdiffra ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blisterkartan efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 30 °C.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är resmetirom.
Varje filmdragerad tablett innehåller:
 - Rezdiffra 60 mg: 60 mg resmetirom.
 - Rezdiffra 80 mg: 80 mg resmetirom.
 - Rezdiffra 100 mg: 100 mg resmetirom.

- Övriga innehållsämnen är
 - *Tablettkärna*: Mikrokristallin cellulosa, mannitol, kroskarmellosnatrium (se avsnitt 2 "Rezdiffra innehåller natrium"), kolloidal vattenfri kiseldioxid, magnesiumstearat.
 - *Tablettdragering*: Poly(vinylalkohol), titandioxid (E171), makrogol, talk.
 - Rezdiffra 80 mg filmdragerade tabletter innehåller också gul järnoxid (E172).
 - Rezdiffra 100 mg filmdragerade tabletter innehåller också gul järnoxid (E172) och röd järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Rezdiffra 60 mg filmdragerade tabletter är vita, 6,4 mm x 12,2 mm ovala filmdragerade tabletter, märkta med "P60" på ena sidan och släta på den andra sidan.

Rezdiffra 80 mg filmdragerade tabletter är gula, 7,1 mm x 13,5 mm ovala filmdragerade tabletter, märkta med "P80" på ena sidan och släta på den andra sidan.

Rezdiffra 100 mg filmdragerade tabletter är beige till rosaaktig, 7,6 mm x 14,6 mm ovala filmdragerade tabletter, märkta med "P100" på ena sidan och släta på den andra sidan.

Rezdiffra filmdragerade tabletter är förpackade i PVC-/PCTFE-blister med täckfilm av aluminiumfolie.

Förpackningsstorlek

28 filmdragerade tabletter.

Innehavare av godkännande för försäljning

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Dublin
D06 H685
Irland

Tillverkare

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Detta läkemedel har fått ett "villkorat godkännande för försäljning". Detta innebär att det väntas komma fler uppgifter om läkemedlet. Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst en gång om året och uppdaterar denna bipacksedel när så behövs.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.