▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rezdiffra 60 mg Filmtabletten
Rezdiffra 80 mg Filmtabletten
Rezdiffra 100 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Rezdiffra 60 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 60 mg Resmetirom.

Rezdiffra 80 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 80 mg Resmetirom.

Rezdiffra 100 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 100 mg Resmetirom.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Rezdiffra 60 mg Filmtabletten

Weiße, ovale Filmtabletten mit der Prägung „P60“ auf der einen Seite und glatt auf der anderen Seite. Ungefähre Tablettengrößen 6,4 mm x 12,2 mm.

Rezdiffra 80 mg Filmtabletten

Gelbe, ovale Filmtabletten mit der Prägung „P80“ auf der einen Seite und glatt auf der anderen Seite. Ungefähre Tablettengrößen 7,1 mm x 13,5 mm.

Rezdiffra 100 mg Filmtabletten

Beige bis rosafarbene, ovale Filmtabletten mit der Prägung „P100“ auf der einen Seite und glatt auf der anderen Seite. Ungefähre Tablettengrößen 7,6 mm x 14,6 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Resmetirom ist indiziert in Kombination mit Ernährung und Bewegung zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht zirrhotischer, nicht alkoholischer Steatohepatitis (MASH), bei denen eine mäßige bis fortgeschrittene Leberfibrose (Fibrosestadien F2 bis F3) besteht.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung basiert auf dem Körpergewicht des Patienten (siehe Abschnitt 5.2):

- Bei Patienten mit einem Gewicht von < 100 kg beträgt die empfohlene Dosis 80 mg oral einmal täglich.
- Bei Patienten mit einem Gewicht von ≥ 100 kg beträgt die empfohlene Dosis 100 mg oral einmal täglich.

Versäumte oder verzögerte Dosen

Wenn eine Dosis Resmetirom versäumt wird, sollte der Patient die nächste Dosis zum geplanten Zeitpunkt einnehmen. Es sollte keine doppelte Dosis an einem Tag eingenommen werden, um eine vergessene Einnahme nachzuholen.

CYP2C8-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Resmetirom mit starken CYP2C8-Inhibitoren (z. B. Gemfibrozil) wird nicht empfohlen. Wenn Resmetirom gleichzeitig mit einem moderaten CYP2C8-Inhibitor (z. B. Clopidogrel, Deferasirox, Teriflunomid) angewendet wird, sollte die Dosis von Resmetirom bei Patienten mit einem Gewicht von ≥ 100 kg von 100 mg auf 80 mg und bei Patienten mit einem Gewicht von < 100 kg von 80 mg auf 60 mg reduziert werden (siehe Abschnitt 4.5).

Spezielle Patientengruppen

Leberfunktionsstörungen

- *Leichte Leberfunktionsstörung*

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Sicherheit und Wirksamkeit sind bei Child-Pugh-A-Zirrhose nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.2).

- *Mittelschwere oder schwere Leberfunktionsstörung*

Eine erhöhte Exposition (C_{max} und AUC) von Resmetirom wurde bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung beobachtet. Resmetirom sollte nicht bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer (Child-Pugh B oder C) Leberfunktionsstörung angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2).

Niereninsuffizienz

- *Leichte Nierenfunktionsstörung (eGFR 60 bis 89 ml/min), mittelschwere Nierenfunktionsstörung (eGFR 30 bis 59 ml/min) und schwere Nierenfunktionsstörung (eGFR 15 bis 29 ml/min)*

Bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung von Resmetirom empfohlen. Bei mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung liegt die Erhöhung der Exposition innerhalb der erwarteten Variabilität der Exposition (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten
Bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Resmetirom bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Resmetirom kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Gallenblasenereignisse

In klinischen Studien wurde Cholezystitis bei Patienten, die mit Resmetirom behandelt wurden, häufiger beobachtet als bei Patienten, die Placebo erhielten. Bei Verdacht auf Cholelithiasis sind diagnostische Untersuchungen der Gallenblase und eine angemessene klinische Nachsorge angezeigt.

Anwendung bei anderen Lebererkrankungen

Resmetirom wurde bei Patienten mit sonstigen Grunderkrankungen der Leber nicht untersucht. Resmetirom sollte bei MASH-Patienten mit anderen Grunderkrankungen der Leber wie Autoimmunlebererkrankungen oder aktiver Virushepatitis mit Vorsicht angewendet werden. Resmetirom sollte bei Patienten mit alkoholbedingter Lebererkrankung mit Vorsicht angewendet werden.

Leberenzyme

Während der Behandlung sollten regelmäßig Leberenzymwerte kontrolliert werden. Wenn ein Verdacht auf eine Lebertoxizität besteht, ist die Behandlung mit Resmetirom abzubrechen und die Leberchemie sollte weiter kontrolliert werden.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Resmetirom wird teilweise durch CYP2C8 metabolisiert.

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Resmetirom

CYP2C8-Inhibitoren
Clopidogrel, ein moderater CYP2C8-Inhibitor, erhöhte die Resmetirom-Exposition (1,3-fach bei C_{max} und 1,7-fach bei AUC) bei gesunden erwachsenen Probanden. Bei gleichzeitiger Anwendung mit moderaten CYP2C8-Inhibitoren wird eine Dosisanpassung von Resmetirom empfohlen. Da bei starken Hemmstoffen (z. B. Gemfibrozil) mit stärkeren Erhöhungen zu rechnen ist, wird deren Anwendung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

OATP1B1, OATP1B3 und BCRP-Inhibitoren
Bei gleichzeitiger Anwendung mit Ciclosporin (einem OATP1B1/1B3- und BCRP-Hemmer) wurden keine klinisch relevanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Resmetirom beobachtet.

Wirkungen von Resmetirom auf andere Arzneimittel

HMG-CoA-Reduktaseinhibitoren (Statine)
Die Wirkung von Resmetirom auf die Pharmakokinetik von Statinen (d. h. Simvastatin, Rosuvastatin, Pravastatin und Atorvastatin) wurde in Studien mit gesunden Probanden untersucht:

- Simvastatin: Die AUC stieg um das 1,7-Fache und die C_{max} um das 1,4-Fache nach einer Einzeldosis Simvastatin 20 mg mit Resmetirom (100 mg/Tag).
- Rosuvastatin: Die AUC stieg um das 1,4-Fache und die C_{max} um das 1,8-Fache nach einer Einzeldosis Rosuvastatin 20 mg mit Resmetirom (100 mg/Tag).
- Pravastatin: Die AUC stieg um das 1,4-Fache und die C_{max} um das 1,3-Fache nach einer Einzeldosis Pravastatin 40 mg mit Resmetirom (100 mg/Tag).
- Atorvastatin: Die AUC stieg um das 1,4-Fache an, ohne dass sich die C_{max} nach einer Einzeldosis Atorvastatin 20 mg mit Resmetirom (100 mg/Tag) veränderte.

Die Dosis von Rosuvastatin und Simvastatin sollte auf eine Tagesdosis von 20 mg und die Dosis von Pravastatin und Atorvastatin auf eine Tagesdosis von 40 mg begrenzt werden.

CYP2C8-Substrate
Resmetirom ist ein Substrat und ein leichter CYP2C8-Inhibitor. In einer klinischen Studie an gesunden Probanden führte die gleichzeitige Verabreichung einer Einzeldosis Pioglitazon (15 mg), einem mäßig empfindlichen CYP2C8-Substrat, mit Resmetirom (100 mg/Tag) zu einer 1,5-fachen Erhöhung der AUC von Pioglitazon, ohne dass sich die C_{max} veränderte.

Obwohl keine Dosisanpassung erforderlich ist, wird eine klinische Überwachung empfohlen, wenn Resmetirom zusammen mit bestimmten CYP2C8-Substraten angewendet wird, bei denen eine geringfügige Erhöhung der Exposition zu schwerwiegenden oder dosisabhängigen Nebenwirkungen führen kann.

Warfarin
Bei gesunden Probanden mit stabilem INR-Wert hatte die Verabreichung von Resmetirom (100 mg/Tag) über mehrere Tage hinweg nur minimale Auswirkungen auf die AUC und C_{max} von R- und S-Warfarin. Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Daten aus der Anwendung von Resmetirom bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Resmetirom während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Resmetirom und/oder seine Metaboliten in die Muttermilch ausgeschieden werden. Ein Risiko für das Neugeborene / den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist, oder ob auf die Behandlung mit Resmetirom verzichtet werden soll. Dabei muss sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien haben keine Hinweise auf direkte oder indirekte Auswirkungen auf die Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Resmetirom hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Durchfall, Übelkeit und Juckreiz.

Durchfall trat typischerweise zu Beginn der Behandlung auf, war leicht bis mittelschwer und selbstheilend und klang im Durchschnitt innerhalb von 2 bis 3 Wochen ab. Die mediane Zeit bis zum völligen Abklingen des Durchfalls lag bei 3 bis 4 Wochen. Übelkeit trat zu Beginn der Behandlung auf und war leicht bis mäßig, wobei sie häufiger bei weiblichen Patienten auftrat.

Andere seltene Ereignisse umfassten Cholezystitis und Urtikaria.

Der häufigste Grund für den Abbruch in allen Altersgruppen war der Rückzug der Probanden.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Sofern nicht anders angegeben, basieren die Häufigkeiten der Nebenwirkungen in Tabelle 1 auf den Häufigkeiten aller Nebenwirkungen, die bei Patienten auftraten, die in den doppelblinden Behandlungsarmen der klinischen Phase-3-Studien (MAESTRO-NASH und MAESTRO-NAFLD-1) randomisiert wurden.

Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100); selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000); sehr selten (< 1/10 000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) Innerhalb der Häufigkeitskategorien werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad dargestellt.

Tabelle 1: Liste der Nebenwirkungen in MAESTRO-NASH und MAESTRO-NAFLD-1

Systemorganklasse	Häufigkeit: Nebenwirkungen
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich: Schwindelgefühl
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig: Durchfall, Übelkeit Gelegentlich: Bauchschmerzen, Verstopfung, Erbrechen Selten: Obstruktive Pankreatitis[2]
Leber- und Gallenerkrankungen	Selten: Cholezystitis[1, 2], Cholelithiasis Nicht bekannt: Lebertoxizität
Erkankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig: Juckreiz Gelegentlich: Ausschlag Selten: Urtikaria

[1] Der Begriff „Cholezystitis“ umfasst die bevorzugten Begriffe Gallengangstein, Gallenkolik, Gallengangsdilatation, Cholezystitis, akute Cholezystitis, chronische Cholezystitis und Cholangitis.
[2] In den Behandlungsgruppen wurde im Vergleich zu Placebo eine höhere Inzidenz von Cholezystitis und obstruktiver Pankreatitis (Gallensteine) beobachtet. Die expositionsbereinigten Inzidenzraten (EAIRs) für diese Ereignisse lagen jedoch in allen Behandlungsgruppen unter 1 pro 100 Patientenjahre (PY).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Erhöhte Leberenzymwerte
In den ersten 4 Wochen nach Beginn der Behandlung mit Resmetirom wurde ein leichter Anstieg der mittleren Alaninaminotransferase- (ALT) und Aspartataminotransferase- (AST) Werte beobachtet. Diese Erhöhungen traten häufiger bei Patienten unter gleichzeitiger Statintherapie auf. In beiden Resmetirom-Dosierungsgruppen lag der durchschnittliche Anstieg der ALT- und AST-Werte 4 Wochen nach Behandlungsbeginn unter dem 1,5-fachen des Ausgangswertes. Diese Werte kehrten etwa 8 Wochen nach Beginn der Behandlung auf den Ausgangswert zurück.

Schilddrüsenfunktionstests
Bei Patienten, die mit Placebo, Resmetirom 80 mg einmal täglich bzw. Resmetirom 100 mg einmal täglich behandelt wurden, wurde nach 12 Monaten ein Rückgang des Prohormon-freien T4 (FT4) um durchschnittlich 2 %, 13 % bzw. 17 % beobachtet, wobei nur minimale Veränderungen des aktiven Hormons T3 oder des TSH auftraten. Es gab keine klinischen Befunde im Zusammenhang mit FT4-Senkungen.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten
Von den 1 794 Patienten mit MASH in klinischen Studien mit Resmetirom, die die empfohlene Dosis (80 mg oder 100 mg) erhielten, waren 440 (25 %) 65 Jahre oder älter und 54 (3 %) 75 Jahre oder älter. Die Abbruchraten bei älteren Patienten ≥ 65 Jahren in der MAESTRO-NASH-Studie waren bei einer Dosierung von 100 mg höher als bei einer Dosierung von 80 mg.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung anzuzeigen.

Deutschland
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de

Österreich
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: http://www.basg.gv.at/

Belgien
Föderalagentur für Arzneimittel und Gesundheitsprodukte
www.afmps.be
Abteilung Vigilanz:
Website: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxemburg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
oder Abteilung Pharmazie und Medikamente
(Division de la pharmacie et des médicaments)
der Gesundheitsbehörde in Luxemburg
Website: www.guichet.lu/pharmakovigilanz

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien mit gesunden Probanden wurde die höchste Dosis von Resmetirom in einer Dosierung von 200 mg einmal täglich über einen Zeitraum von bis zu 14 Tagen untersucht, ohne dass zusätzliche Nebenwirkungen berichtet wurden.

Bei einer Überdosierung sollte der Patient auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8) und bei Bedarf unterstützende Maßnahmen ergriffen werden.

Das Arzneimittel wird aufgrund seiner hohen Proteinbindung wahrscheinlich nicht durch Hämodialyse entfernt (siehe Abschnitt 5.2).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gallen- und Lebertherapie, Lebertherapie, ATC-Code: A05BA11.

Wirkmechanismus

Resmetirom ist ein partieller Agonist des Schilddrüsenhormonrezeptors β (THR-β), der hauptsächlich in der Leber vorkommt. Resmetirom erzielte 83,8 % der maximalen Reaktion im Vergleich zu Trijodthyronin (T3) mit einer EC_{50} von 0,21 µM in einem *In-vitro*-Funktionstest zur THR-β-Aktivierung. Der gleiche funktionelle Test für den Agonismus am Schilddrüsenhormonrezeptor alpha (THR-α) ergab für Resmetirom eine Wirksamkeit von 48,6 % im Vergleich zu T3, mit einer EC_{50} von 3,74 µM. THR-ß ist die vorherrschende Form des THR in der Leber. Die Stimulation des THR-β in der Leber verbessert die Mitochondrienfunktion und den Fettstoffwechsel und erhöht die Fettsäure-β-Oxidation, wodurch lipotoxisches Leberfett, Entzündungen und Leberfibrose reduziert werden. Der auf die Leber gerichtete THR-β-Agonismus von Resmetirom ist besonders relevant für die Behandlung von MASH und führt zu einer minimalen Off-Target-Wirkung auf THR-α in Geweben wie Herz und Knochen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Leberfettgehalt
Resmetirom senkt den Leberfettgehalt, gemessen mittels Magnetresonanztomographie-Protondichte-Fettfraktion (MRT-PDFF) oder FibroScan-kontrolliertem Abschwächungsparameter (CAP). Eine Verringerung des Leberfettgehalts mittels MRT-PDFF wurde nach 16 (erste Untersuchung) und 52 Wochen Behandlung beobachtet. Eine Verringerung des Leberfettgehalts durch CAP wurde nach 52-wöchiger Behandlung beobachtet.

Lipidsenkung
Resmetirom senkt den Spiegel von Low-Density-Lipoprotein(LDL)-Cholesterin, Apolipoprotein B, Lipoprotein (a) und Triglyzeriden im Blut. Eine Senkung aller Lipid-Endpunkte wurde zunächst nach 4 Wochen (erste Bewertung) beobachtet und hielt über einen Zeitraum von 24 bis 52 Wochen der Behandlung an.

Prohormon FT4
Bei der ersten Untersuchung nach vierwöchiger Behandlung wurden verringerte Konzentrationen des Prohormons FT4 festgestellt. Ähnliche Abnahmen von FT4 wurden während der Behandlung beobachtet.

Sexualhormonbindendes Globulin (SHBG)
Resmetirom erhöhte die Konzentrationen des Sexualhormon-bindenden Globulins (SHBG) bei der ersten Beurteilung nach 4 Wochen Behandlung und bei längerer Behandlungsdauer; bis Woche 52 stieg SHBG gegenüber dem Ausgangswert um 145 % (95 % KI: 128, 160 %) für 80 mg, 205 % (95 % KI: 182, 229 %) bei 100 mg und -0,4 % (95 % KI: -4, 2 %) bei Placebo. Es sind keine Nebenwirkungen im Zusammenhang mit SHBG-Erhöhungen bekannt.

Kardiale Elektrophysiologie
Bei einer Dosis von 200 mg über 7 Tage verlängerte Resmetirom in einer Studie an gesunden Probanden weder das QT-Intervall, das PR-Intervall noch das QRS-Intervall und veränderte auch nicht die Herzfrequenz.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Resmetirom wurde in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studie bei Patienten mit MASH mit Leberfibrose (MAESTRO-NASH) untersucht. Der Teil der MAESTRO-NASH-Studie, der sich mit den Ergebnissen nach 54 Monaten befasst, läuft noch. Die beiden primären Endpunkte der 52-wöchigen Analyse waren die Auswirkungen von Resmetirom im Vergleich zu Placebo auf: 1) Anteil der Patienten mit Abklingen der NASH (Ballonierung 0, Entzündung 0,1) in Verbindung mit einer Reduktion des NAFLD Activity Score (NAS) um mindestens 2 Punkte und ohne Verschlechterung der Fibrose durch Leberbiopsie, und 2) die histologische Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert, nachgewiesen durch eine Verbesserung der Fibrose um mindestens 1 Punkt (System des NASH Clinical Research Network [CRN]) durch Leberbiopsie ohne Verschlechterung des NAS (insgesamt drei NAS-Komponenten: Ballonierung, Entzündung und Steatose).

In die MAESTRO-NASH-Studie wurden Patienten mit metabolischen Risikofaktoren aufgenommen, bei denen eine Leberbiopsie zu Studienbeginn oder kürzlich eine NASH mit einem NAS-Score von mindestens 4 und einer Fibrose im Stadium 2 oder 3 zeigte.

Die 52-wöchige Untersuchung umfasste 917 Patienten mit F2- oder F3-Fibrose, die zusätzlich zu einer Lebensstilberatung zu Ernährung und Bewegung einmal täglich 80 mg Resmetirom (n = 306), 100 mg Resmetirom (n = 308) oder Placebo (n = 303) erhielten. Die Patienten erhielten stabile Dosen von Arzneimitteln gegen Diabetes, Dyslipidämie und Bluthochdruck. Die Patienten wurden nach ihrem Ausgangsstatus hinsichtlich Typ-2-Diabetes (mit oder ohne) und Fibrosestadium stratifiziert.

Die demografischen Daten und die Ausgangsmerkmale der Erkrankung waren zwischen den Behandlungsgruppen ausgewogen. Das Durchschnittsalter (SD) bei Studienbeginn betrug 57 (11) Jahre. 25 % der Patienten waren älter als 65 Jahre und 2 % der Patienten waren 75 Jahre oder älter. Insgesamt waren 56 % weiblich, 21 % hispanischer Abstammung und 89 % weiß, 3 % anderer ethnischer Zugehörigkeit, 3 % asiatisch und 2 % schwarz. Der durchschnittliche BMI lag bei 36 (7) und das durchschnittliche Körpergewicht bei 101 (23) kg. Die Merkmale der Grunderkrankung und der Begleiterkrankungen sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2: Grunderkrankungen und Begleiterkrankungen bei F2- und F3-Patienten, die in MAESTRO-NASH aufgenommen wurden

	Gesamt (N=917)
Typ-2-Diabetes, n (%)	614 (67)
Hypertonie, n (%)	715 (78)
Dyslipidämie, n (%)	652 (71)
Statinanwendung, n (%)	441 (48)
Anwendung von Thyroxin, 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)
Fibrosestadium	
F2, n (%)	319 (35)
F3, n (%)	583 (64)
NAS beim Screening ≥ 5, n (%)	770 (84)
ELF-Score (n = 905), Medianwert (Q1, Q3)	9,7 (9,2; 10,4)
Fib-4-Index (n = 915), Median (Q1, Q3)	1,3 (1,0; 1,8)

Hinweis: Patienten, die zu Beginn der Studie erneut mit F4 bewertet wurden, wurden für die Zwecke der Stratifizierung und Analyse als F3 eingestuft und sind in den F3-Zahlen enthalten.

Die Dosierungen von 80 und 100 mg Resmetirom erreichten beide primären Endpunkte mit einer statistisch signifikanten Verbesserung gegenüber Placebo hinsichtlich der NASH-Remission und der Verbesserung der Fibrose (um 1 Stadium) (Tabelle 3). Vertrauensintervalle für andere Studienendpunkte wurden nicht für Mehrfachbestimmungen kontrolliert. Die NASH-Remission und die Verbesserung der Fibrose waren unabhängig von Alter, Geschlecht, Diabetesstatus und Ausgangsstadium der Fibrose konsistent. Die NASH-Remission und die Verbesserung der Fibrose (kombiniert) sowie die Reduktion um zwei Fibrosestadien verbesserten sich ebenfalls mit beiden Resmetirom-Dosierungen im Vergleich zu Placebo.

Tabelle 3: Wirkung von Resmetirom bei F2/F3-Patienten in Woche 52 auf die primären Endpunkte der Leberbiopsie in der MAESTRO-NASH-Studie

Endpunkt in Woche 52	Resmetirom 80 mg (N=300)	Resmetirom 100 mg (N=306)	Placebo (N=300)
NASH-Remission (%)	26	30	10
% Unterschied vs. Placebo (95 % KI)	16 (11; 22)	21 (15; 26)	
p-Wert	< 0,0001	< 0,0001	
Fibroseverbesserung (%)	27	29	17
% Unterschied vs. Placebo (95 % KI)	9 (4; 15)	12 (6; 18)	
p-Wert	0,0017	< 0,0001	

Hinweis: Fehlende Daten wurden als Nicht-Antworten betrachtet. Darüber hinaus wurden 11 Patienten ausgeschlossen, deren Biopsien aufgrund von COVID-bedingten Problemen außerhalb des Analysezeitraums durchgeführt wurden.

Bei Patienten, die mit Resmetirom behandelt wurden, wurde in Woche 12 gegenüber Placebo eine Senkung der Leberenzyme gegenüber dem Ausgangswert beobachtet, die über einen Zeitraum von einem Jahr weiter abnahm (Tabelle 4).

Tabelle 4: Mittlere prozentuale Veränderung der Leberenzyme von Studienbeginn bis Woche 48 bei F2-F3-Patienten – ANCOVA mit Placebo-basierter (-CR) multipler Imputation (Woche 52, modifizierte Intent-to-Treat-Population – F2/F3)

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

ANCOVA = Kovarianzanalyse; CR = Copy Reference; %CFB = prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert; KI = Konfidenzintervall
Hinweis: n = Anzahl der Patienten für die Berechnung von LSM nach der Imputation (Es erfolgte keine Imputation für Patienten ohne Ausgangswerte.)
Hinweis: Patienten, die bei der Eignung als F3 eingestuft wurden und zu Studienbeginn von einem der Pathologen als F4 neu bewertet wurden, sind in diese Analyse eingeschlossen.
% CFB = prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert

Für eine Reihe von NASH-Biomarkern wurden bei Patienten mit erhöhten Ausgangswerten unter Resmetirom im Vergleich zu Placebo größere Verbesserungen vom Ausgangswert bis Woche 52 beobachtet, einschließlich CK-18, ELF-Score, PIIINP, TIMP-1 und Hyaluronsäure (HA).

Die Ergebnisse der Bildgebungsendpunkte unterstützten insgesamt die primäre Auswertung, wie die folgende Tabelle zeigt (Tabelle 5).

Tabelle 5: Mittlere Veränderung der Bildgebungsendpunkte von Studienbeginn bis Woche 52 bei F2/F3-Patienten – ANCOVA mit Placebo-basierter (CR) multipler Imputation (Woche 52, modifizierte 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
Im Vergleich zu 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
Im Vergleich zu Placebo (95 % KI)	-21,0 (-30,5; -11,6)	-22,2 (-31,4; -12,9)	

ANCOVA = Kovarianzanalyse; CFB = Veränderung gegenüber dem Ausgangswert; CR = Copy Reference; KI = Konfidenzintervall
Hinweis: n = Anzahl der Patienten für die Berechnung von LSM nach der Imputation (Es erfolgte keine Imputation für Patienten ohne Ausgangswerte.)
Hinweis: Patienten, die bei der Eignung als F3 eingestuft wurden und zu Studienbeginn von einem der Pathologen als F4 neu bewertet wurden, sind in diese Analyse eingeschlossen.

Resmetirom reduzierte Lipid- und Lipoproteinpartikel in größerem Umfang als Placebo (Tabelle 6). In Woche 24 führte Resmetirom bei beiden untersuchten Dosierungen zu einer signifikanten Senkung des LDL-C-Spiegels, den wichtigsten sekundären Endpunkt von MAESTRO-NASH.

Tabelle 6: Mittlere prozentuale Veränderung des LDL-C von Studienbeginn bis Woche 52 bei F2/F3-Patienten

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

Hinweis: N basiert auf insgesamt 917 Patienten abzüglich eines Patienten in der Resmetirom-80 mg-Gruppe, der keinen LDL-C-Ausgangswert hatte.
Hinweis:Fehlende Daten wurden mit Placebo-basierter (CR) multipler Imputation ermittelt.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Resmetirom eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von metabolischer Dysfunktion-assoziierter Steatohepatitis gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Zulassung unter besonderen Bedingungen

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen" zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei einmal täglicher Einnahme wird der Steady State in der Regel innerhalb von 3 bis 6 Tagen erreicht. Die Resmetirom-Steady-State-Exposition steigt dosisproportional zwischen Dosen von 40 mg (0,5-fache der niedrigsten zugelassenen empfohlenen Dosis) und 100 mg an. Die Resmetirom-Exposition steigt zwischen Dosen von 100 mg und 200 mg (das Zweifache der höchsten empfohlenen Dosis) mehr als dosisproportional um etwa das 5,6-fache an. Die Resmetirom-Exposition akkumuliert nach wiederholter einmal täglicher Gabe um das 1,5- bis 3-fache; der Metabolit MGL-3623 reichert sich jedoch nicht an. Die geschätzte systemische Resmetirom-Exposition im Steady State bei MASH-Patienten, ermittelt anhand populationsbasierter pharmakokinetischer (PK) Modellierung, ist in Tabelle 7 unten zusammengefasst. Bei MASH-Patienten mit Fibrose im Stadium F2 und Fibrose im Stadium F3 ist die Resmetirom-Exposition ähnlich.

Tabelle 7: Geschätzte systemische Resmetirom-Exposition im Steady State bei Patienten mit MASH mit Fibrose (F2 und F3)

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

Resorption

Die mediane Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration (T_{max}) von Resmetirom beträgt nach mehrmaliger einmal täglicher Gabe von 80 mg oder 100 mg Resmetirom etwa 4 Stunden.

Wirkung von Nahrungsmitteln
Die gleichzeitige Verabreichung mit einer fettreichen Mahlzeit (etwa 150, 250 bzw. 500–600 Kalorien aus Proteinen, Kohlenhydraten bzw. Fett) hatte keinen klinisch relevanten Einfluss auf die orale Bioverfügbarkeit von Resmetirom. Die gleichzeitige Nahrungsaufnahme führte im Vergleich zum Nüchternzustand zu einer Verringerung des C_{max} um 33 %, einer Verringerung der AUC um 11 % und einer Verzögerung der medianen T_{max} um etwa 2 Stunden.

Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen im Steady-State (Vd/F) von Resmetirom ist in hohem Maße mit dem Körpergewicht korreliert. Basierend auf einer PK-Populationsanalyse mit MASH-Patienten im Fibrosestadium F2/F3 und einem medianen Körpergewicht von 99 kg betrug der Vd/F-Median im Steady-State 62,8 L. Resmetirom ist zu über 99 % an Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Resmetirom teilweise durch CYP2C8 metabolisiert wird und ein Substrat von Transportern wie OATP1B1, OATP1B3 und BCRP ist.

Resmetirom hat zwei Hauptmetaboliten: Oxalsäure und MGL-3623. MGL-3623 ist an THR-β etwa 30-mal weniger potent als Resmetirom. MGL-3623 machte etwa 16 % und Oxalsäure etwa 15 % der gesamten Plasma-AUC in einer oralen Massenbilanzstudie mit wiederholter Gabe einer 100-mg-Resmetirom-Lösung aus. MGL-3623 reichert sich bei wiederholter Gabe von Resmetirom nicht an.

Elimination

Basierend auf einer pharmakokinetischen Populationsanalyse bei MASH-Patienten im Fibrosestadium F2/F3 beträgt die mediane terminale Plasmahalbwertszeit ($t_{½}$) von Resmetirom 4,5 Stunden. Die mittlere scheinbare Clearance im Steady State (CL/F) beträgt 18,6 L/h (CV %: 64,4).

Spezielle Patientengruppen

Leberfunktionsstörungen
Die Anwendung von Resmetirom sollte bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose vermieden werden. Eine mäßige oder schwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B oder C) erhöht die C_{max} und AUC von Resmetirom, was das Risiko von Nebenwirkungen erhöhen kann.

Die Disposition von Resmetirom und seinem Metaboliten wurde bei Nicht-MASH-Patienten mit Leberfunktionsstörung (leicht [N = 10], mittelschwer [N = 10] und schwer [N = 3] gemäß der Child-Pugh-Klassifikation) und Probanden mit normaler Leberfunktion (n = 8) nach wiederholter Gabe von 80 mg Resmetirom über 6 Tage verglichen.

Im Vergleich zu Probanden mit normaler Leberfunktion betrug das prozentuale Verhältnis des geometrischen Mittels der AUC von Resmetirom nach wiederholter Gabe von 80 mg über 6 Tage bei Patienten mit leichter, mittelschwerer bzw. schwerer Leberfunktionsstörung 115 %, 303 % bzw. 2.350 %. Das prozentuale Verhältnis des geometrischen Mittels der C_{max} betrug 133 %, 196 % bzw. 919 % (siehe Abschnitt 4.2).

Die Disposition von Resmetirom und seinem Metaboliten wurde bei MASH-Patienten mit MASH-Zirrhose in der Kategorie mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) und bei nicht zirrhotischen MASH-Patienten nach wiederholter Gabe von 100 mg Resmetirom über 6 Tage verglichen. Die PK-Disposition von Resmetirom war bei MASH-Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) im Vergleich zu nicht zirrhotischen MASH-Patienten unverändert. Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung empfohlen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Resmetirom bei Patienten mit MASH-Zirrhose wurde nicht nachgewiesen.

Nierenfunktionsstörung
Die Pharmakokinetik von Resmetirom und seinem Metaboliten MGL-3623 wurde bei Probanden mit leichter, mittelschwerer und schwerer Nierenfunktionsstörung untersucht. Die renale Ausscheidung ist ein untergeordneter Ausscheidungsweg. Bei Teilnehmern mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung war die Resmetirom-Exposition vergleichbar mit der bei Probanden mit normaler Nierenfunktion und nicht klinisch relevant. Bei Teilnehmern mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) führte eine wiederholte Gabe zu einem etwa 1,5-fachen Anstieg der AUC und einem 1,3-fachen Anstieg der C_{max} für Resmetirom im Vergleich zu passenden gesunden Kontrollpersonen. Die Exposition gegenüber dem Metaboliten MGL-3623 war in geringerem Maße erhöht. Diese Erhöhungen blieben bei der empfohlenen Dosis innerhalb der für die allgemeine Bevölkerung beobachteten Variabilität. Wichtig ist, dass die beobachteten Veränderungen der Exposition nicht mit klinisch bedeutsamen Veränderungen der pharmakodynamischen Marker (einschließlich Schilddrüsenhormonen, Lipiden und SHBG) oder Sicherheitssignalen in Verbindung standen. Daher wird bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen keine Dosisanpassung als notwendig erachtet (siehe Abschnitt 4.2).

Sonstige spezielle Patientengruppen
Die PK von Resmetirom wurde nicht durch Alter (< 65 Jahre und ≥ 65 Jahre), Geschlecht oder ethnische Abstammung beeinflusst. Auswirkungen der Ethnizität wurden nicht bewertet.

Die Ergebnisse des Populations-PK-Modells deuten auf eine schnellere Clearance von Resmetirom bei Patienten mit höherem Körpergewicht hin (siehe Abschnitt 4.2). Im Expositions-Wirkungs-Modell von Resmetirom wurde außer dem Körpergewicht kein weiterer Parameter identifiziert, der die Wirksamkeitsparameter beeinflusste.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Karzinogenese

In einer 2-Jahres-Studie an CD-1-Mäusen verursachte Resmetirom bei einer Dosis von 100 mg/kg/Tag (das 51-Fache der empfohlenen Höchstdosis basierend auf der AUC) Uterusleiomyome oder Uterusleiomyosarkome. Bei weiblichen Mäusen wurden bei Dosen von bis zu 30 mg/kg/Tag (das 14-Fache der empfohlenen Höchstdosis basierend auf der AUC) und bei männlichen Mäusen bei Dosen von bis zu 100 mg/kg/Tag (das 35-Fache der empfohlenen Höchstdosis basierend auf der AUC) keine tumorerzeugenden Wirkungen beobachtet.

In einer 2-Jahres-Studie an Sprague-Dawley-Ratten verursachte Resmetirom bei einer Dosis von 30 mg/kg/Tag (das 6,5-Fache der empfohlenen Höchstdosis basierend auf der AUC) gutartige Fibroadenome in der Brustdrüse männlicher Tiere. Bei männlichen Ratten wurden bei Dosen von bis zu 6 mg/kg/Tag (das 3,7-Fache der empfohlenen Höchstdosis basierend auf der AUC) oder bei weiblichen Ratten bei Dosen von bis zu 30 mg/kg/Tag (das 3,4-Fache der empfohlenen Höchstdosis basierend auf der AUC) keine tumorerzeugenden Wirkungen beobachtet.

Fertilität, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

In einer Studie zur Fertilität und frühen Embryonalentwicklung an männlichen und weiblichen Ratten wurden bei oralen Dosen von bis zu 30 mg/kg/Tag (das 6,9- bzw. 2,6-Fache der empfohlenen Höchstdosis basierend auf der AUC für männliche bzw. weibliche Tiere) keine nachteiligen Auswirkungen von Resmetirom auf die Fertilität, die Fortpflanzungsorgane, die Fortpflanzungsfunktion oder die frühe Embryonalentwicklung festgestellt.

Bei trächtigen Ratten, die oral mit bis zu 100 mg/kg/Tag (das 21-Fache der empfohlenen Maximaldosis basierend auf der AUC) oder bei trächtigen Kaninchen, die oral mit bis zu 30 mg/kg/Tag (das 2,8-Fache der empfohlenen Maximaldosis basierend auf der AUC) während des Zeitraums der Organogenese behandelt wurden, wurden keine Auswirkungen auf die embryofetale Entwicklung beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Mannitol
Croscarmellose-Natrium wasserfreie kolloidale Kieselerde, Magnesiumstearat

Tablettenüberzug

Rezdiffra 60 mg Filmtabletten
Polyvinylalkohol
Titandioxid (E171)
Makrogol
Talkum

Rezdiffra 80 mg Filmtabletten
Polyvinylalkohol
Titandioxid (E171)
Makrogol
Talkum
Gelbes Eisenoxid (E172)

Rezdiffra 100 mg Filmtabletten
Polyvinylalkohol
Titandioxid (E171)
Makrogol
Talkum
Gelbes Eisenoxid (E172)
Rotes Eisenoxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Rezdiffra Filmtabletten werden in PVC/PCTFE-Blisterpackungen mit Aluminiumfolienabdeckung geliefert.

Packungsgröße mit 28 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited
1 Castlewood Avenue
Dublin
D06 H685
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 18. August 2025
Datum der Verlängerung der Zulassung: 16. Juni 2026

10. STAND DER INFORMATION

16. Juni 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.