

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Belkyra 10 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml injektionestettä sisältää 10 mg deoksikoolihappoa.

Yksi injektiopullo sisältää 20 mg deoksikoolihappoa 2 ml:ssa liuosta.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi ml sisältää 184 µmol (tai 4,23 mg) natriumia natriumkloridista, natriumhydroksidista ja vedettömästä dinatriumfosfaatista.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektioon).

Kirkas, väritön liuos, jossa ei ole näkyviä hiukkasia.

Liuoksen pH on säädetty arvoon 8,3 suolahapon tai natriumhydroksidin avulla ja sen toonisuus on yhteensopiva biologisten kudosten ja nesteiden kanssa. Liuoksen osmolaliteetti on 300 mOsm/kg.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Belkyra-valmiste on tarkoitettu aikuisten leuankärjenalaisen rasvan keskivaikean tai vaikean pullistuman tai runsauden (ns. kaksoisleuka) hoitoon, kun leuankärjenalaisella rasvalla on potilaalle merkittävä psykologinen vaikutus.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Injektoitavan nesteen kokonaismäärä ja hoitokertojen määrä on räätälöitävä yksilöllisesti potilaan leuan alle kertyneen rasvan levittäytyneisyyden ja hoidon tavoitteiden mukaan.

Injektoi 0,2 ml (2 mg) injektiokohtaa kohden. Injektiokohtien välillä on oltava 1 cm. 10 ml:n enimmäisannosta (100 mg vastaa 50 annosta) ei saa ylittää yhden hoitokerran aikana.

Hoitoa voi antaa korkeintaan 6 kertaa. Useimmilla potilailla edistystä tapahtuu 2–4 hoitokerran jälkeen.

Hoitokertojen välillä on oltava vähintään 4 viikkoa aikaa.

Potilaan mukavuutta injektion aikana voidaan terveydenhoidon ammattilaisen harkinnan mukaan lisätä käyttämällä suun kautta otettavia kipulääkkeitä tai tulehduskipulääkkeitä, paikallisia ja/tai injektoitavia paikallispuudutteita (kuten lidokaiini) ja/tai viilentämällä injektiokohtaa kylmägeelipakkauksilla.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Annostuksen muuttamista ei pidetä tarpeellisena (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annostuksen muuttamista ei pidetä tarpeellisena (ks. kohta 5.2).

Iäkkäät potilaat (65 vuotta ja sitä vanhemmat)

Annostuksen muuttamista ei pidetä tarpeellisena. Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa iäkkäitä potilaita (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Lapsille tai nuorille ei ole aiheellista käyttää Belkyra-valmistetta.

Antotapa

Tämä valmiste on tarkoitettu vain ihon alle annettavaksi.

Belkyra-valmistetta saa antaa vain lääkäri, jolla on soveltuva pätevyys, asiantuntemusta hoidosta ja tietoa leuankärjenalaisesta anatomiasta. Paikallisten suositusten niin salliessa asianmukaisen koulutuksen saanut terveydenhuollon ammattilainen voi antaa Belkyra-valmistetta lääkärin valvonnassa. Belkyra-valmisteen turvallinen ja tehokas käyttö riippuu asianmukaisesta potilaan valinnasta, johon kuuluu tietämys potilaan esitiedoissa mainituista edellisistä hoitotoimenpiteistä ja näiden toimenpiteiden mahdollisesti aiheuttamista kaulan pinnallisen anatomian muutoksista. Belkyra-valmisteen antoa on harkittava huolellisesti potilaille, joiden iho on erityisen löysää, joilla on ulkonevia kaulan iholihasjuosteita tai muita tiloja, joihin leuankärjenalaisen rasvan vähenemisellä voisi olla ei-toivottuja vaikutuksia.

Belkyra-injektiopullosta saa ottaa injektionestettä vain yhden hoitokerran aikana potilaalle ja käyttämätön valmiste on hävitettävä asianmukaisesti.

Belkyra toimitetaan käyttövalmiissa, kertakäyttöisissä injektiopulloissa. Käännä injektiopullo varovasti ylösalaisin useita kertoja ennen käyttöä. Älä laimenna.

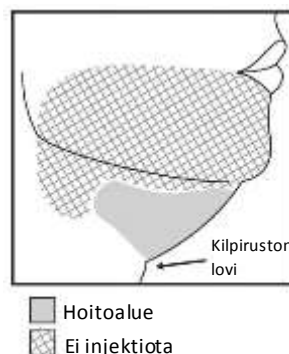
Aseta neula kohtisuoraan ihoa kohti Belkyra-valmisteen injektointia varten.

Neulan sijoittaminen oikeassa suhteessa alaleukaluuhun on hyvin tärkeää, sillä se vähentää kasvohermon motorisen haaran, ulomman alaleukahermon, vaurioitumisen riskiä. Hermon vaurioituminen aiheuttaa epäsymmetrisen hymyn huulen alasvetäjälihaksen halvaantumisen takia.

Vältäaksesi ulomman alaleukahermon vaurioitumista:

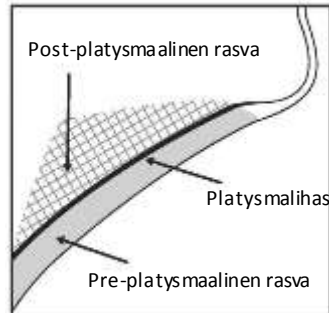
- Älä anna injektiota alaleukaluun alareunan yläpuolelle.
- Älä anna injektiota alueelle, jonka määrittää 1–1,5 cm:n linja alareunan alla (alaleukaluun kulmasta leuankärkeen).
- Injektoi Belkyra-valmiste vain kohteena olevaan leuan kärjen alapuolisen rasvan hoitoalueeseen (ks. kuvat 1 ja 3).

Kuva 1. Vältä ulomman alaleukahermon aluetta



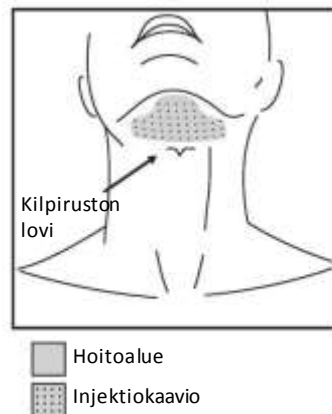
Vältä injektioita antamista kaulan iholihakseen (platysma). Tunnustele leuankärjenalainen alue ennen jokaista hoitokertaa varmistaaksesi, että alueella on tarpeeksi rasvaa, ja tunnistaaksesi ihon alaisen rasvan verinahan ja kaulan iholihakseen välillä (pre-platysmaalinen rasva) hoitoalueella (kuva 2).

Kuva 2. Sivuttainen näkymä kaulan iholihaksesta



Rajaa suunniteltu hoitoalue kirurgisella kynällä ja merkitse injektiokohdat käyttämällä 1 cm²:n injektiokaaviota (kuvat 2 ja 3).

Kuva 3. Hoitoalue ja injektiokuvio



Älä injektioi Belkyra-valmistetta määritettyjen kohtien ulkopuolelle.

Injektioneste on tarkistettava silmämääräisesti ennen käyttöä. Vain kirkasta, väritöntä nestettä, jossa ei ole näkyviä hiukkasia, saa käyttää.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys deoksikoolihapolle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Tulehdus aiotuissa injektiokohdissa.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Annettavaksi vain ihon alle.

Injektiot anatomisesti herkille alueille tai niiden lähelle

Älä injektioi alle 1–1,5 cm:n etäisyyteen anatomisesti herkistä rakenteista.

Belkyra-valmistetta ei saa injektoida kasvolihasten ulompaan alaleukahermoon tai sen läheisyyteen. Näin vältetään mahdollinen motorisen hermon tilapäinen halvaantuminen, joka ilmenee

epäsymmetrisenä hymynä tai kasvolihasten heikkoutena. Kliinisissä tutkimuksissa hermovaurio oli ohimenevä ja kaikki tapaukset paranivat.

Erityisesti on kiinnitettävä huomiota tahattoman ihonsisäisen tai lihaksensisäisen injektion välttämiseen. Belkyra on injektoitava keskelle leuankärjenalaisen alueen ihonalaista pre-platysmaalista rasvakudosta. Vääränlainen injektio-tekniikka, kuten pinnallinen injektio, injektointi verisuoniin ja injektointi ilman ihonmerkintäruudukkoa, voi aiheuttaa ihon haavautumista ja nekroosia. Injektion aikana neulaa ei saa vetää pois ihonalaisesta rasvasta, sillä tämä voi lisätä ihonsisäisen altistuksen ja ihon mahdollisen haavautumisen ja nekroosin riskiä. Belkyra-valmistetta ei koskaan saa antaa uudelleen, jos injektio kohdassa ilmenee haavaumia tai nekroosia.

Erityisesti on kiinnitettävä huomiota tahattoman suoran valtimo- tai laskimoinjektion välttämiseen, sillä se voi aiheuttaa verisuonivaurion.

Vältä injektointia sylkirauhasiin, kilpirauhasiin, imusolmukkeisiin ja lihaksiin.

Turvallista ja tehokasta tapaa käyttää Belkyra-valmistetta muualla kuin leuankärjenalaisen rasvan alueella tai suositeltua suuremmilla annoksilla ei ole osoitettu. Belkyra-valmistetta ei pidä käyttää lihaville potilaille (painoindeksi ≥ 30) eikä potilaille, joilla on dysmorfinen ruumiinkuvan häiriö.

Olemassa olevat sairaudet/aiemmat hoidot hoidettavalla alueella tai sen lähellä

Potilaat on tutkittava muiden leuankärjenalaista pullistumaa tai runsautta mahdollisesti aiheuttavien syiden varalta (esim. kilpirauhasen tai imusolmukkeiden laajentuminen) ennen Belkyra-valmisteen käyttöä.

Erityistä varovaisuutta on noudatettava, kun Belkyra-valmistetta annetaan silloin kun aiotussa injektio kohdassa on tulehdus tai kovettuma, tai potilaille, joilla on oireena nielemisvaikeuksia.

Erityistä varovaisuutta on noudatettava, kun Belkyra-valmistetta annetaan potilaille, joille on tehty aiempia kirurgisia tai kauneuskirurgisia toimenpiteitä leuankärjenalaiselle alueelle. Muutokset anatomias- / anatomisissa maamerkeissä tai arpikudos voivat vaikuttaa siihen kuinka Belkyra-valmistetta voidaan käyttää turvallisesti tai saavuttaa halutut tulokset.

Iäkkäät

Belkyra-valmisteen klinisiin tutkimuksiin ei osallistunut riittävästi 65-vuotiaita tai sitä vanhempia tutkittavia, jotta voitaisiin määrittää, onko iäkkäiden potilaiden vaste valmisteeseen erilainen kuin nuoremmilla potilailla. Siksi tätä potilasryhmää hoidettaessa on noudatettava varovaisuutta.

Vähäsuolainen ruokavali

Tämä lääkevalmiste sisältää 184 μmol (tai 4,23 mg) natriumia ml:ssa. Tämä on huomioitava hoidettaessa potilaita, jotka noudattavat vähäsuolaista ruokavaliota.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Belkyra-valmisteella ei ole tehty klinisiä yhteisvaikutustutkimuksia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Rotilla ja kaniineilla on tehty lisääntymistutkimuksia, joissa käytettiin korkeintaan 1,8 kertaa (rotat) ja 12 kertaa (kaniinit) ihmiselle suositeltua enimmäisannosta suurempia annoksia. Vaikka näissä tutkimuksissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia, alkiosikiötoksisuustutkimuksessa kaniineilla todettiin ei-ratkaisevia löydöksiä puuttuvasta keuhkojen välilohkosta (ks. kohta 5.3).

Ei ole olemassa riittäviä ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille. Varmuuden vuoksi Belkyra-valmisteen käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

Ei ole olemassa tietoja deoksikoolihapon ilmenemisestä ihmisen rintamaidossa, valmisteen vaikutuksista hoitoa saaneiden naisten rintaruokituissa vastasyntyneissä tai valmisteen vaikutuksista rintamaidon tuotantoon. Koska imettäviä äitejä koskevia tutkimuksia ei ole tehty, erityistä varovaisuutta on noudatettava, kun Belkyra-valmistetta annetaan imettäville naisille.

Hedelmällisyys

Hedelmällisyydestä ei ole kliinisiä tietoja.

Belkyra ei vaikuttanut uros- ja naaraspuolisten rottien yleiseen lisääntymiskykyyn tai hedelmällisyyteen korkeintaan 50 mg/kg:n annoksina, joka vastaa uroksilla 5-kertaisesti ja naarailla 3-kertaisesti ihmiselle suositellun enimmäisannoksen altistusmarginaaleja (ks kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Alla olevan taulukon tiedot kuvaavat Belkyra-hoitoa saaneilla potilailla raportoituja haittavaikutuksia kliinisissä tutkimuksissa, joissa arvioitiin Belkyra-valmisteen käyttöä leuankärjenalaisen rasvan hoitoon tai markkinoille tulon jälkeen raportoituja ja arvioituja haittavaikutuksia.

Seuraavat haittavaikutukset on arvioitu kliinisissä tutkimuksissa seuraavilla yleisyyksillä:

- Hyvin yleinen (≥1/10)
- Yleinen (≥1/100, <1/10)
- Melko harvinainen (≥1/1 000, <1/100)
- Harvinainen (≥1/10 000, <1/1 000)
- Hyvin harvinainen (<1/10 000)
- Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

<u>Elinjärjestelmäluokka</u>	<u>Yleisyys</u>	<u>Haittavaikutus</u>
Hermosto	yleinen	päänsärky
	melko harvinainen	makuhäiriö
	tuntematon	suun heikentynyt tuntoaisti, suun tuntoaistimushäiriö
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	melko harvinainen	äänihäiriö
Ruoansulatuselimistö	yleinen	nielemisvaikeudet, pahoinvointi
Iho ja ihonalainen kudος	yleinen	ihon kireys
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	hyvin yleinen	injektiokohta: kipu, edeema, turpoaminen, tunnottomuus, kyhmy, mustelma, parestesia, kovettuma, eryteema, kutina
	yleinen	injektiokohta: verenvuoto, epämukavuus, lämmön tunne,

		värimuutokset
	melko harvinainen	injektiokohta: karvattomuus, nokkosihottuma, haavauma, yliherkkyys
	Tuntematon	Injektiokohta: Hypestesia, Injektiokohdan nekroosi*, Injektiokohdan valtimon nekroosi
Vammat ja myrkytykset	yleinen	injektiokohdan hermovaurio
	tuntematon	verisuonivaurio tahattomasti verisuoneen annetun injektion seurauksena

*Injektiokohdan nekroosiin liittyviä haittavaikutuksia ilmoitettiin rasvakudoksen nekroosina, nekroosina, ihon nekroosina ja pehmytkudoksen nekroosina. Näitä tapahtumia esiintyi hoidetun alueen ympärillä niin, että kohdealue oli 0,5–3 cm. Harvinaisissa tapauksissa kohdealue kattoi koko leuankärjenalaisen (submentaalisen) alueen.

Yleisesti ottaen suurin osa haittavaikutuksista korjaantui hoitotauon aikana. Seuraavassa taulukossa mainittujen haittavaikutusten on raportoitu kestäneen injektoiden välistä 4 viikon taukoa pidempään. Tiedot perustuvat neljästä vaiheen 3 tutkimuksesta saatuihin tuloksiin (N = 758) Belkyralla hoidetuilla potilailla.

<u>Haittavaikutukset</u>	<u>BELKYRA</u>	<u>Paranemiseen kulunut aika keskimäärin ^a (vaihteluväli)</u>
<u>Injektiokohdan hermovaurio</u>	3,6 %	53 vrk (1–334 vrk)
<u>Injektiokohdan kovettuma</u>	23,4 %	41 vrk (1–292 vrk)
<u>Injektiokohdan kyhmy</u>	12,0 %	48 vrk (1–322 vrk)
<u>Injektiokohdan kipu</u>	74,1 %	12 vrk (1–333 vrk)
<u>Injektiokohdan tuntohäiriöt</u>	66,4 %	46 vrk (1–349 vrk)
<u>Injektiokohdan tunnottomuus</u>	61,6 %	50 vrk (1–349 vrk)
<u>Injektiokohdan parestesia</u>	11,3 %	27 vrk (1–297 vrk)
<u>Injektiokohdan turpoaminen</u>	78,6 %	15 vrk (1–218 vrk)
<u>Nielemisvaikeudet</u>	1,5 %	22 vrk (1–142 vrk)

^a: Koskee vain BELKYRA-ryhmää

Kliinisistä tutkimuksista saatujen raporttien perusteella osa paikallisreaktioista (kuten injektointikohdan kovettuma, kyhmy, tunnottomuus, kipu ja turpoaminen sekä injektioikohdassa ilmenevä motorisen hermon vaurio) ei korjaantunut kliinisten tutkimusten aikana.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Belkyra-valmisteen yliannostuksista ihmisille ei ole ilmoitettu.

Suuremman lääkemäärän injektioimisen tai Belkyra-injektioiden välisen välin pienentämisen voidaan odottaa lisäävän paikallisten haittavaikutusten riskiä. Muun kuin hoidettavan alueen haittavaikutukset tai systeemiset haittavaikutukset olivat harvinaisia kliinisissä tutkimuksissa korkeintaan 200 mg:n annoksilla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut ihotautilääkkeet
ATC-koodi: D11AX24

Vaikutusmekanismi

Deoksikoolihappo on sytolyyttinen lääke, joka injektioituna ihonalaiseen rasvaan hajottaa fysikaalisesti rasvasolujen solukalvoja. Rasvasolujen hajoaminen saa aikaan kudostuotteen, jossa paikalle kertyvät makrofagit tuhoavat solujen jäänteet ja lipidit, jotka sitten poistuvat luonnollisen prosessin kautta. Tätä seuraa fibroblastien ilmestyminen ja sidekudosväliseiniä havaittu paksuuntuminen, mikä viittaa kollageenin kokonaismäärän kasvuun (uuden kollageenin muodostuminen).

Kliininen teho ja turvallisuus

Belkyra-valmisteen arvioimiseen leuankärjenalaisen rasvan (SMF) pullistuman tai runsauden hoitoon ja siihen liittyvän psykologisen vaikutuksen arviointiin liittyen on tehty neljä faasin 3 satunnaistettua, kaksoissokkoutettua, lumelääkekontrolloitua monikeskustutkimusta (kaksi identtistä tutkimusta tehtiin Euroopan unionissa [EU] ja kaksi identtistä tutkimusta tehtiin Pohjois-Amerikassa). Kaikissa tutkimuksissa ensisijaiset päätetapahtumat mitattiin 12 viikkoa viimeisen hoidon jälkeen. Jokaisessa faasin 3 tutkimuksessa ensisijaiset tehokkuuden päätetapahtumat saavutettiin ja havaittiin parannus psykologisessa vaikutuksessa verrattuna lumelääkkeeseen.

Tutkimuksiin otettiin mukaan aikuisia (ikä 19–65), joilla oli keskivaikea tai vaikea leuankärjenalaisen rasvan alueeseen liittyvä pullistuma tai runsaus (luokan 2 tai 3 vaikeusaste 5-pisteisessä vaikeusasteluokituksessa, jossa 0 = ei lainkaan, 4 = erittäin huomattava) sekä lääkärin että tutkittavan antaman pisteytyksen mukaan arvioituna. Potilaat saivat Belkyraa (N = 757 kaikissa 4 tutkimuksessa) tai lumelääkettä (N = 746) 28 päivän välein, korkeintaan 4 hoitoa EU:ssa tehdyissä tutkimuksissa ja korkeintaan 6 hoitoa Pohjois-Amerikassa tehdyissä tutkimuksissa. Hoito lopetettiin, kun haluttu vaste saavutettiin. Injektioitava määrä oli 0,2 ml injektiokohtaa kohden 1 cm:n välein leuankärjenalaiseen rasvaan, eli aluekohtainen annos oli 2 mg/cm². Jokaisella hoitokerralla koko hoitoalueelle sai antaa korkeintaan 100 mg (10 ml) valmistetta.

EU:ssa tehtyjen tutkimusten osallistujien iän keskiarvo oli 46 vuotta ja BMI:n keskiarvo oli 26. Suurin osa potilaista oli naisia (75 %) ja valkoihoisia (94 %). Lähtötilanteessa 68 %:lla potilaista leuankärjenalaisen rasvan vaikeusaste oli lääkärin arvion mukaan keskivaikea ja 32 %:lla vaikea. Pohjois-Amerikassa suoritetuissa tutkimuksissa osallistujien iän keskiarvo oli 49 vuotta ja BMI:n keskiarvo oli 29 kg/m². Suurin osa potilaista oli naisia (85 %) ja valkoihoisia (87 %). Lähtötilanteessa 51 %:lla potilaista leuankärjenalaisen rasvan vaikeusaste oli lääkärin arvion mukaan keskivaikea ja 49 %:lla vaikea.

Yhdistetyt ensisijaiset tehon määritykset EU:ssa tehdyissä tutkimuksissa koostuivat leuankärjenalaisen rasvan lääkärin arvioimasta vaikeusasteesta (CR-SMFRS) ja potilaiden tyytyväisyysarvioinnista (Subject Self Rating Scale [SSRS]). Potilaan arvioima leuankärjenalaisen rasvan luokitus (PR-SMFRS) arvioitiin myös. Leuankärjenalaisen rasvan psyykinen vaikutus arvioitiin käyttämällä useita mittareita, kuten Derrifordin ulkonäköluokitusta (Derriford Appearance Scale-24 [DAS-24]),

kehonkuvan merkitystä elämänlaatuun (Body Image Quality of Life Inventory [BIQLI]) ja potilaan arvioimaa leuankärjenalaisen rasvan luokitusta (PR-SMFIS) ja kuusikohtaista kyselyä (kyselyssä arvioitiin onnellisuutta, aiheutuvaa vaivaa, itsetietoisuutta, häpeää, vanhemmalta ja ylipainoiselta näyttämistä). Lumelääkeryhmään verrattuna tilastollisesti merkittäviä parannuksia lääkärin ja potilaan arvioinnin mukaisessa leuankärjenalaisen rasvan tilanteessa ja potilaan tyytyväisyydessä sekä psykologisten vaikutusten vähenemistä havaittiin useammin Belkyra-valmistetta saaneessa ryhmässä (taulukko 1). Leuankärjenalaisen rasvan määrän väheneminen vahvistettiin mittaamalla läpimitta.

Pohjois-Amerikassa tehdyissä tutkimuksissa yhdistetyt ensisijaiset tehon arvioinnit perustuivat vähintään 2 luokan ja vähintään 1 luokan parannuksiin leuankärjenalaisen rasvan pullistumassa ja runsaudessa. Luokitukset laskettiin potilaan ilmoittamien (PR-SMFRS) ja lääkärin ilmoittamien (CR-SMFRS), 12 viikkoa viimeisen hoidon jälkeen tehtyjen leuankärjenalaisen rasvan tilan arviointien yhteistuloksesta. Leuankärjenalaisen rasvan psykologista vaikutusta arvioitiin käyttäen samaa kuusikohtaista kyselyä kuin EU:ssa suoritetuissa tutkimuksissa. Lisäksi muutokset leuankärjenalaisen rasvan määrässä arvioitiin potilaiden alaryhmässä (N = 449, tutkimukset yhteensä) käyttämällä magneettikuvausta. Leuankärjenalaisen rasvan väheneminen varmistettiin sekä magneettikuvauksella että läpimitan mittauksella.

Alla olevassa taulukossa 1 näkyy lääkärin arvioima 1 luokan vaste (CR-SMFRS), potilaan tyytyväisyysvastaus (SSRS) ja psykologisen vaikutuksen (PR-SMFIS) paraneminen koottuna kaikista neljästä faasin 3 tutkimuksesta. Kuvassa 4 on esitetty vasteluokitus lääkärin jokaisella vastaanottokäynnillä arvioiman leuankärjenalaisen rasvan luokituksen mukaan.

Taulukko 1: Lääkärin ja potilaan arviot leuankärjenalaisen rasvan tilasta, tyytyväisyys ja psykologinen vaikutus 12 viikkoa viimeisen hoidon jälkeen

Päätetapahtuma	EU:ssa tehdyt tutkimukset ^a		Pohjois-Amerikassa tehdyt tutkimukset ^b	
	BELKYRA (N = 243)	Lumelääke (N = 238)	BELKYRA (N = 514)	Lumelääke (N = 508)
Lääkärin arvioima 1 luokan vaste (CR-SMFRS) ^c	63,8 %	28,6 %	78,5 %	35,3 %
Potilaan arvioima 1 luokan vaste (CR-SMFRS) ^c	63,1 %	34,3 %	80,3 %	38,1 %
Potilastyytyväisyyden vastaus (SSRS) ^d	65,4 %	29 %	69,1 %	30,5 %
Psyykinen vaikutus (PR-SMFIS) prosentteina, keskiarvoinen parannus lähtötilanteesta ^e	44,6 %	18,0 %	48,6 %	17,3 %

^a Korkeintaan 4 hoitokertaa sallittu.

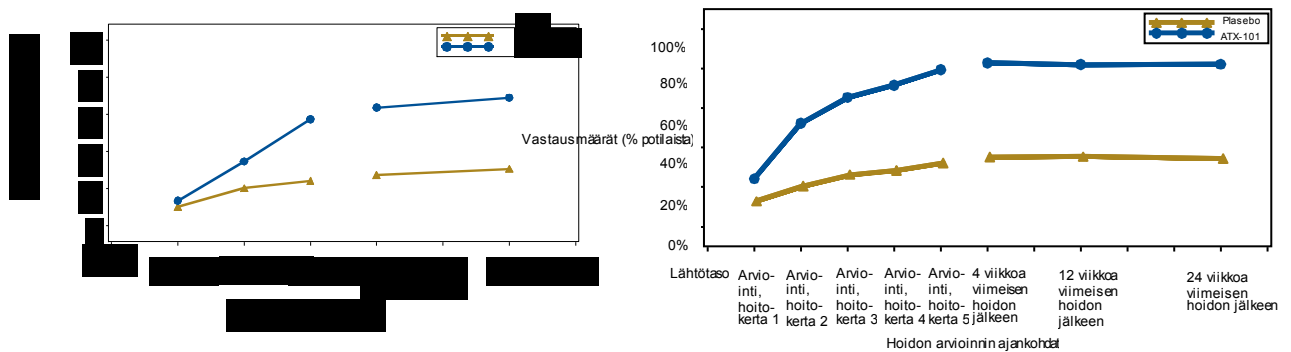
^b Korkeintaan 6 hoitokertaa sallittu.

^c Vähintään 1 luokan vähennys lääkärin määrittämässä SMF-luokituksessa (CR-SMFRS) 12 viikkoa viimeisen hoidon jälkeen.

^d Potilaan antama luokitus "erittäin tyytyväinen", "tyytyväinen" tai "kohtalaisen tyytyväinen" SSRS-kyselyssä 12 viikkoa viimeisen hoidon jälkeen.

^e Prosentuaalisen keskiarvon parannus laskettuna PR-SMFIS-lomakkeen keskiarvon muutoksesta lähtötilanteeseen nähden ja jaettuna lähtötilanteen keskiarvolla.

Kuva 4: Lääkärin arvioiman SMF-luokituksen (CR-SMFRS) 1 luokan vastausmäärät jokaisella tutkimuskäynnillä, yhdistetyt tiedot EU:ssa tehdystä tutkimuksesta (vasen taulu) ja Pohjois-Amerikassa tehdystä tutkimuksesta (oikea taulu)*



* $p < 0,001$ kaikkina ajankohtina, BELKYRA vs. lumelääke

Vaikka suurimmalla osalla potilaista ilmeni leuankärjenalaisen rasvan määrän vähenemistä, EU:ssa tehdyissä tutkimuksissa 90,0 %:ssa ja Yhdysvalloissa/Kanadassa tehdyissä tutkimuksissa 92 %:ssa potilailla ei ilmennyt muutosta (68,9 % ja 70,5 %) tai parannusta (21,6 % ja 22,9 %) ihon löysyyden tuloksissa 12 viikkoa viimeisen hoidon jälkeen verrattuna lähtötasoon.

Hoidon vaikutuksen pitkäaikaisuutta ja pysyvyyttä on arvioitu Belkyra-hoidon jälkeen. Alun perin Belkyra-hoitoa saaneiden tutkittavien alaryhmä jatkoi näissä seurantatutkimuksissa, joissa hoidon vaikutuksen on todettu pysyvän jopa 5 vuoden ajan.

Pediatriset potilaat

Belkyra-valmisteiden käyttöä ei suositella alle 18-vuotiaille henkilöille.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset Belkyra-valmisteiden käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien osalta leuankärjenalaisen rasvan keskivaikean tai vaikean pullistuman tai runsauden hoidossa, kun leuankärjenalaisella rasvalla on potilaalle psykologinen vaikutus (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Sisäsyntyisen deoksikoolihapon pitoisuudet plasmassa vaihtelevat suuresti yksilöillä ja yksilöiden välillä; suurin osa tästä luonnollisesta sekundaarisesta sappihaposta hajoaa enterohepaattisessa kierrossa.

Belkyra-hoidossa annetun ulkosyntyisen deoksikoolihapon farmakokinetiikkaa verrattiin tähän sisäsyntyiseen deoksikoolihappoon.

Imeytyminen

Belkyra-valmisteiden deoksikoolihappo imeytyy nopeasti ihonalaisen injektion jälkeen. Belkyra-valmisteiden yhteen hoitokertaan suositellun enimmäisannoksen (100 mg) antamisen jälkeen suurimmat (keskiarvo C_{max}) pitoisuudet plasmassa havaittiin 6 minuuttia (mediaani oli t_{max}) injektion jälkeen.

Keskiarvon mukainen C_{\max} -arvo oli 1036 ng/ml ja se oli 2,3-kertaa korkeampi kuin ilman Belkyra-valmisteen antoa lähtötilanteessa 24 tunnin aikana mitatut endogeeniset C_{\max} -pitoisuudet. Suurimmalla suositellulla hoitoannoksella (100 mg) deoksikoolihappoaltistus (AUC_{0-24}) oli alle 2 kertaa korkeampi kuin sisäsyntyinen altistus. Plasman AUC_{0-24} kasvoi annossuhteessa annokseen 100 mg asti. Hoidon jälkeen deoksikoolihapon pitoisuudet plasmassa palautuvat sisäsyntyisten arvojen alueelle 24 tunnin aikana. Suositellulla hoitovälillä ei odoteta kumulaatiota.

Jakautuminen

Jakautumistilavuudeksi arvioitiin 193 l ja se on annoksesta riippumaton annokseen 100 mg asti. Deoksikoolihappo sitoutuu suuressa määrin plasman proteiineihin (98 %).

Eliminaatio

Sisäsyntyinen deoksikoolihappo on kolesteroliaineenvaihdunnan tuote ja se erittyy muuttumattomana ulosteeseen. Belkyra-valmisteen deoksikoolihappo liittyy endogeenisiin sappihappoihin ja erittyy yhdessä sisäsyntyisen deoksikoolihapon kanssa. Maksan kuljetusproteiinit poistavat deoksikoolihapon verestä sapeen ilman merkittävää metaboloitumista.

Deoksikoolihappo ei ole entsyymien CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ja 3A4 estäjä in vitro. Deoksikoolihappo ei aiheuttanut entsyymien CYP1A, 2B6 ja 3A induktiota kliinisinä pitoisuuksina.

Deoksikoolihappo ei ole kuljettajaproteiinien BSEP, MRP2, MRP4, MDR1, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP2B1 ja ASBT estäjä in vitro. Deoksikoolihappo esti NTCP:tä teholla IC_{50} arvolla 2,14 μ M in vitro.

Munuaisten vajaatoiminta

Belkyra-valmistetta ei ole tutkittu potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Sappihapot, kuten myös deoksikoolihappo, erittyvät virtsan joukossa merkityksettöminä määrinä: munuaisten vajaatoiminta ei todennäköisesti vaikuta deoksikoolihapon farmakokinetiikkaan.

Maksan vajaatoiminta

Belkyra-valmistetta ei ole tutkittu potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta. Huomioiden annosten antoväli, annettava pieni annos, joka vastaa noin 3 %:a sappihappojen kokonaismäärästä, ja huomattavan vaihtelevat endogeeniset deoksikoolihappotasot, maksan vajaatoiminta ei todennäköisesti vaikuta Belkyra-injektioiden deoksikoolihapon farmakokinetiikkaan.

Iäkkäät

Annostuksen muuttamista ei pidetä tarpeellisenä. Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa iäkkäitä potilaita (ks. kohta 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Karsinogeenisuus

Toistuvan annon korkeintaan 6 kuukautta kestäneissä toksisuustutkimuksissa rotille ja 9 kuukautta kestäneissä tutkimuksissa koirille ei todettu viitteitä ihon alle annosteltavan Belkyra-valmisteen aiheuttamista paikallisista tai systeemistä pre-neoplastisista vasteista. Näissä tutkimuksissa suurin aiottu kliininen annos ylitettiin 2,5-kertaisesti rotilla ja 12,5-kertaisesti koirilla (mitattuna mg/injektioikohta) ja 2-kertaisesti rotilla ja 3-kertaisesti koirilla (mitattuna kvantifioituun systeemiin altistukseen). Lisäksi, toisin kuin suurimmassa suositellussa kuukausittaisten pistosten kliinisessä hoitosuunnitelmassa, jossa on korkeintaan 6 hoitokertaa, Belkyra-injektioita annettiin kahdesti kuukaudessa korkeintaan yhteensä 13 annosta rotille ja yhteensä 20 annosta koirille. Belkyra-valmisteella ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

Lisääntymistoksisuus

Belkyra oli negatiivinen tavanomaisissa lisääntymistoksisuuden in vitro- (mikrobien takaisinmutaation määrittäminen ja kromosomisten poikkeavuuksien määrittäminen) ja in vivo- (mikrotuman määrittäminen) tutkimuksissa.

Kehitystoksisuus

Ei-ratkaisevia löydöksiä puuttuvasta keuhkojen välilohkosta todettiin kaniineilla alkio-sikiötoksisuustutkimuksessa. Löydökset lisääntyivät merkittävästi ryhmässä, jonka annos oli 30 mg/kg, mutta niitä ilmeni myös pienimmän pitoisuuden ryhmässä, jonka annos oli 10 mg/kg. Tämä annos aiheutti emossa paikallista toksisuutta. Löydöksen klininen merkittävyys on epäselvä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektionesteisiin käytettävä vesi
Natriumkloridi
Natriumhydroksidi (liuottamiseen ja pH:n säätämiseen)
Vedetön dinatriumfosfaatti
Suolahappo (pH:n säätämiseen)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

30 kuukautta

Valmiste on käytettävä välittömästi, kun injektiopullon tulppa on lävistetty.

Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytettävän liuoksen säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Injektioneste injektiopullossa (tyypin I lasia) pullossa tulppa (klorobutylikumi) ja sinetti (alumiini), jossa on yläosasta auki napsautettava kansi (polypropeeni).

Yksi pakkaus sisältää 4 injektiopulloa. Yksi pullo sisältää 2 ml injektionestettä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Yksi injektiopullo on tarkoitettu vain yhden potilaan hoitoon. Hävitä kaikki jäljelle jäänyt valmiste käytön jälkeen.

Belkyra saatetaan käyttökuntoon injektioita varten seuraavasti:

1. Poista injektiopullon flip-off-korkki ja puhdista injektiopullon puhkaistava tulppa antiseptisellä aineella. Ei saa käyttää, jos injektiopullo, sinetti tai flip-off-korkki on vahingoittunut.
2. Kiinnitä steriili, suuriluumeninen neula steriiliin 1 ml:n kertakäyttöruiskuun.
3. Työnnä steriili, suuriluumeninen neula tulpan läpi injektiopulloon ja vedä 1 ml:n ruiskuun 1 ml Belkya-valmistetta.
4. Vaihda suuriluumenisen neulan tilalle 30 G:n (tai pienempi) 12,7 mm (0,5 tuuman) neula. Poista mahdolliset ilmakuplat ruiskun säiliöstä, ennen kuin pistät valmisteeseen ihonalaiseen rasvakerrokseen.
5. Toista vaiheet 3 ja 4 vetääksesi loput injektiopullon sisällöstä ruiskuun.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Allergan Pharmaceuticals International Ltd
Clonsaugh Business & Technology Park,
Dublin 17, D17 E400,
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

33622

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.5.2020