

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 4,23 mg) natriumia.

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.

Eritysryhmät

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.

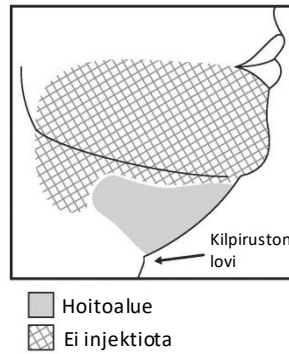
Aseta neula kohtisuoraan ihoa kohti Belkyra-valmisteen injektointia varten.

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

Vältäaksesi ulomman alaleukahermon vaurioitumista:

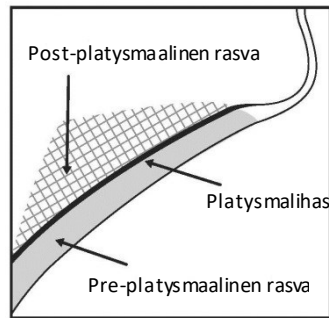
- Älä anna injektiota alaleukaluun alareunan yläpuolelle.
- Älä anna injektiota alueelle, jonka määrittää 1–1,5 cm:n linja alareunan alla (alaleukaluun kulmasta leuankärkeen).
- Injektoi Belkyra-valmiste vain kohteena olevaan leuan kärjen alapuolisen rasvan hoitoalueeseen (ks. kuvat 1 ja 3).

Kuva 1. Vältä ulomman alaleukaheimon aluetta



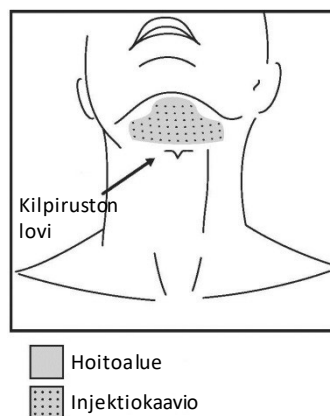
Vältä injektion antamista kaulan iholihakseen (platysma). Tunnustele leuankärjenalainen alue ennen jokaista hoitokertaa varmistaaksesi, että alueella on tarpeeksi rasvaa, ja tunnistaaksesi ihon alaisen rasvan verinahan ja kaulan iholihaksen välillä (pre-platysmaalinen rasva) hoitoalueella (kuva 2).

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 injektoidu 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 injektoida 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 sekä arpeutumista (ks. kohta 4.8). 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 injektiokohdassa ilmenee haavaumia tai nekroosia. Tapauksia injektiokohdan infektiosta on raportoitu, mukaan lukien lisähoitoa vaativaa selluliittia ja absessia. Harkitse seuraavien hoitojen keskeyttämistä kunnes injektiokohdan infektio on parantunut.

Varovaisuutta on noudatettava tahattoman suoran valtimo- tai laskimoinjektion välttämiseksi, 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.

Varovaisuutta on noudatettava, kun Belkyra-valmistetta annetaan silloin kun aiotussa injektiokohdassa on tulehdus tai kovettuma, tai potilaille, joilla on oireena nielemisvaikeuksia.

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.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan Tämä lääkevalmiste sisältää 4,23 mg natriumia ml:ssa, joka vastaa 0,2 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

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 klinisiä 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 klinisissä tutkimuksissa, joissa arvioitiin Belkyra-valmisteen käyttöä leuankärjenalaisen rasvan hoitoon tai markkinoille tulon jälkeen raportoituja ja arvioituja haittavaikutuksia.

Seuraavat haittavaikutukset on arvioitu klinisissä 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, arpi **
	Tuntematon	Injektiokohta: Hypestesia, Injektiokohdan nekroosi*, Injektiokohdan valtimon nekroosi, Injektiokohdan infektio***
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.

** Injektiokohdan arpeutumisesta on ilmoitettu ihon haavauman tai nekroosin seurauksena (ks. kohta 4.4) ja injektion jälkeisenä arpikudoksena.

*** Injektiokohdan infektiota on raportoitu, mukaan lukien selluliittia ja absessia (ks. kohta 4.4).

Yleisesti ottaen suurin osa haittavaikutuksista korjaantui hoitotausun 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>
Injektiokohdan hermovaurio	3,6 %	53 vrk (1–334 vrk)
Injektiokohdan kovettuma	23,4 %	41 vrk (1–292 vrk)
Injektiokohdan kyhmy	12,0 %	48 vrk (1–322 vrk)
Injektiokohdan kipu	74,1 %	12 vrk (1–333 vrk)
Injektiokohdan tuntohäiriöt	66,4 %	46 vrk (1–349 vrk)
Injektiokohdan tunnottomuus	61,6 %	50 vrk (1–349 vrk)
Injektiokohdan parestesia	11,3 %	27 vrk (1–297 vrk)
Injektiokohdan turpoaminen	78,6 %	15 vrk (1–218 vrk)
Nielemisvaikeudet	1,5 %	22 vrk (1–142 vrk)

^a: Koskee vain Belkyra-ryhmää

Kliinisistä tutkimuksista saatujen raporttien perusteella osa paikallisreaktioista (kuten injektioikohdan 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. Terveystieteiden 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 sytolyttinen 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 sidekudostuotteen 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. Injektoitava 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 psykkinen 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 tyytyväisyysvaste (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

Pääte tapahtuma	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.

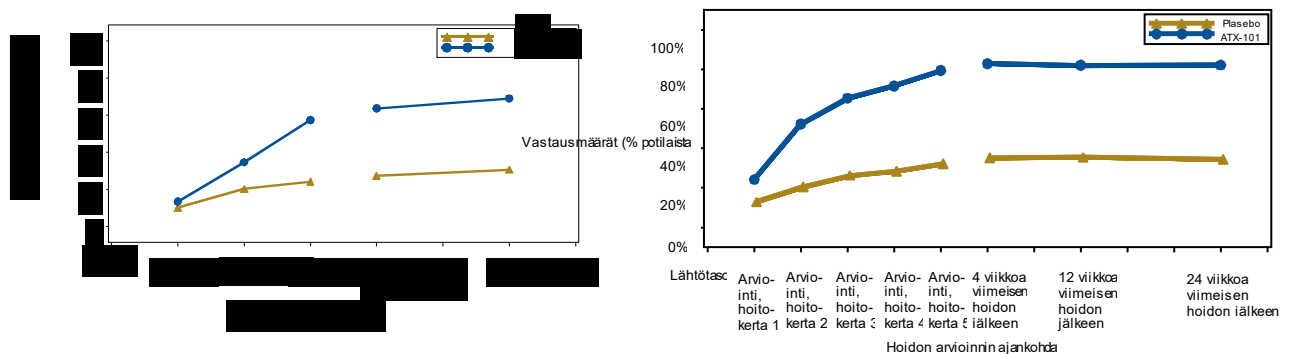
^b Korkeintaan 6 hoitokertaa sallittu.

^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 tehdyistä tutkimuksista (vasen taulu) ja Pohjois-Amerikassa tehdyistä tutkimuksista (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-valmisteen käyttöä ei suositella alle 18-vuotiaille henkilöille.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Belkyra-valmisteen 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 Farmakokineetiikka

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

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

Imeytyminen

Belkyra-valmisteen deoksikoolihappo imeytyy nopeasti ihonalaisen injektion jälkeen. Belkyra-valmisteen 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) deoksikoolihappoa 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 suurena 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 sappeen 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 rotilla 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/injektointikohta) ja 2-kertaisesti rotilla ja 3-kertaisesti koirilla (mitattuna kvantifioituun systeemiseen 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 alkiosikiötoksisuustutkimuksessa. 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 kliininen 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 (klorobutyylilikumi) 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 Belkyra-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 valmisteen ihonalaiseen rasvakerrokseen.
5. Toista vaiheet 3 ja 4 vetääksesi loput injektiopullon sisällöstä ruiskuun.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AbbVie Oy
Veturitie 11 T 132
00520 Helsinki
Suomi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

33622

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 09.11.2016
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 29.06.2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.04.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Belkyra 10 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml injektionsvätska, lösning innehåller 10 mg deoxicholsyra.
En injektionsflaska innehåller 20 mg deoxicholsyra i 2 ml lösning.

Hjälpämnen med känd effekt

1 ml innehåller 4,23 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning (injektionsvätska).

En klar, färglös vätska fri från synliga partiklar.

Beredningen är justerad med saltsyra eller natriumhydroxid till pH 8,3 och har en tonicitet som är jämförbar med biologiska vävnader och vätskor med en osmolalitet på 300 mOsm/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Belkyra är indicerat för behandling av måttlig till svår utbuktning eller utfyllnad kopplad till submentalt fett (s.k. dubbelhaka) hos vuxna när förekomsten av submentalt fett har en betydande psykologisk inverkan på patienten.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Den totala injicerade volymen och antalet behandlingstillfällen ska anpassas till den enskilda patientens submentala fettfördelning och behandlingsmål.

Injicera 0,2 ml (2 mg) per injektionsställe med 1 cm mellanrum. Den maximala dosen på 10 ml (100 mg motsvarande 50 injektioner) får inte överskridas under ett behandlingstillfälle.

Som mest kan upp till 6 behandlingstillfällen genomföras. De flesta patienter upplever en förbättring efter 2 till 4 behandlingstillfällen.

Tidsintervallet mellan varje behandlingstillfälle ska vara minst 4 veckor.

För att förbättra patientens komfort under injektionen kan orala analgetika eller NSAID, topikal- och/eller injicerbar lokalanestesi (t.ex. lidokain) och/eller nedkylning med hjälp av gelfyllda kylpåsar på injektionsområdet ges utifrån vad vårdpersonalen finner lämpligt.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering anses nödvändig (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering anses nödvändig (se avsnitt 5.2).

Äldre (65 år eller äldre)

Ingen dosjustering anses nödvändig. Försiktighet ska iakttas när läkemedlet ges till äldre patienter (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av Belkyra för en pediatrisk population.

Administreringssätt

Produkten är endast indicerad för subkutan administrering.

Belkyra får endast administreras av läkare med lämpliga kvalifikationer, expertis gällande behandling och kunskaper om den submentala anatomin. I de fall nationella riktlinjer tillåter, kan Belkyra administreras av behörig vårdpersonal, under tillsyn av läkare. Säker och effektiv användning av Belkyra är beroende av lämpligt patienturval, vilket omfattar kännedom om patientens tidigare interventioner och deras möjlighet att förändra den ytliga halsanatomin. Noggranna överväganden måste göras avseende användning av Belkyra hos patienter med mycket förslappad hud, framträdande platysmaband eller andra tillstånd då minskat submentalt fett kan resultera i ett oönskat resultat.

Belkyra får endast användas vid ett injektionstillfälle per patient och överbliven oanvänd produkt ska kasseras på lämpligt sätt.

Belkyra levereras redo att användas i injektionsflaskor för engångsbruk. Vänd försiktigt injektionsflaskan flera gånger före användning. Får inte spädas.

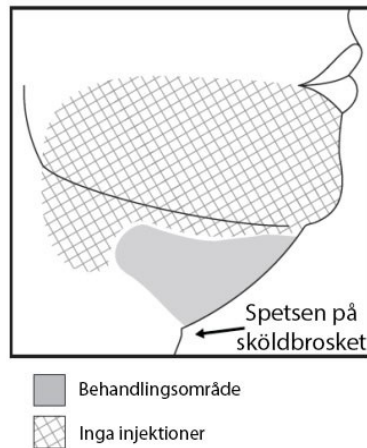
För in nålen vinkelrätt mot huden för att injicera Belkyra.

Nålplaceringen i förhållande till underkäken är mycket viktig eftersom den minskar risken för skada på ramus marginalis mandibularis, en motorisk gren av ansiktsnerven. Skada på denna nerv visar sig som ett asymmetriskt leende till följd av förlamning av läppens depressormuskler.

För att undvika skada på ramus marginalis mandibularis:

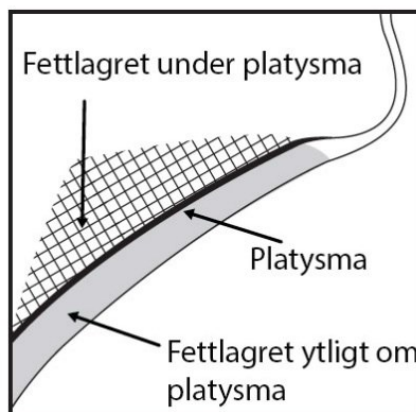
- Injicera inte ovanför underkåkens nederkant.
- Injicera inte inom ett område definierat av en 1-1,5 cm linje under nederkanten (från underkåkens vinkel till hakspetsen).
- Injicera endast Belkyra innanför det önskade behandlingsområdet med submentalt fett (se bild 1 och 3).

Bild 1. Undvik området kring ramus marginalis mandibularis



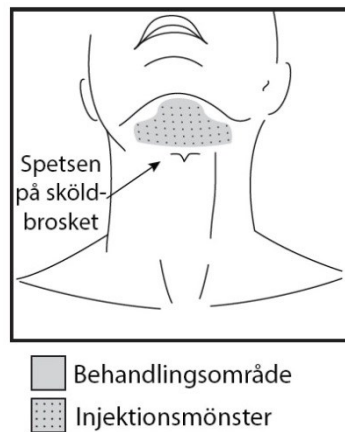
Undvik injektion i platysma. Före varje behandlingstillfälle ska det submentala behandlingsområdet palperas för att kontrollera att det finns tillräckligt mycket submentalt fett, och för att identifiera det subkutana fettet mellan dermis och platysma (fettlagret ytligt om platysma) inom det önskade behandlingsområdet (bild 2).

Bild 2. Längsgående snitt sett från sidan av området för platysma



Markera det planerade behandlingsområdet med en operationspenna och applicera ett 1 cm² rutnät för att markera injektionsställena (bild 2 och 3).

Bild 3. Behandlingsområde och injektionsmönster



Injicera inte Belkyra utanför det definierade behandlingsområdet.

Injektionsvätskan ska inspekteras visuellt före användning. Endast klara, färglösa lösningar utan synliga partiklar får användas.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot deoxicholsyra eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Förekomst av infektion vid de planerade injektionsställena

4.4 Varningar och försiktighet

Får endast administreras subkutant.

Injektioner i eller nära känsliga områden

Injicera inte närmare än 1 till 1,5 cm från känsliga anatomiska strukturer.

Belkyra får inte injiceras i eller i nära anslutning till ramus marginalis mandibularis, en gren av ansiktsnerven, för att undvika risk för motorisk neuropraxi, vilket manifesteras som ett asymmetriskt leende eller svag ansiktsmuskulatur. I kliniska studier var nervskadorna tillfälliga och övergående i samtliga fall.

Försiktighet ska iaktas för att undvika oavsiktlig intradermal eller intramuskulär injektion. Belkyra ska injiceras halvvägs in i det subkutana fettlagret ytligt om platysma i det submentala behandlingsområdet. Olämpliga injektionstekniker såsom ytliga injektioner, injektioner i blodkärl och injektioner utan hudmarkeringsnätet kan resultera i sårbildning på hud och nekros samt ärrbildning (se avsnitt 4.8). Under injektion ska nålen inte dras tillbaka från det subkutana fettet, eftersom det kan öka risken för intradermal exponering och potentiella sår på huden och nekros. Belkyra ska aldrig administreras igen om sårbildning eller nekros vid injektionsstället inträffar. Fall av infektion på injektionsstället har rapporterats, av vilka några inkluderade cellulit och abscess som kräver ytterligare medicinsk behandling. Överväg att vänta med efterföljande behandlingar tills infektionen på injektionsstället har läkt ut.

Försiktighet ska iaktas för att undvika oavsiktlig injektion direkt i en artär eller ven eftersom det kan orsaka kärlskada.

Undvik injektion i salivkörtlar, tyreoidkörtel, lymfknutor och muskulatur.

Säker och effektiv användning av Belkyra utanför området med submentalt fett eller vid högre doser än de rekommenderade har inte fastställts. Belkyra ska inte användas till patienter som är överviktiga (BMI \geq 30), eller till patienter som har dysmorfofobi.

Underliggande tillstånd/tidigare behandlingar i eller i närheten av behandlingsområdet

Patienter bör screenas med avseende på andra orsaker till submental utbuktning eller utfyllnad (t.ex. förstoring av sköldkörteln eller lymfkörteln) före användning av Belkyra.

Försiktighet ska iakttas när Belkyra administreras i närvaro av inflammation eller förhårdnader vid det tänkta injektionsstället (ställena) eller hos patienter med symtom på dysfagi.

Försiktighet ska iakttas när Belkyra administreras till patienter som tidigare har genomgått kirurgisk eller estetisk behandling i det submentala området. Förändringar i anatomin/eller i anatomiska landmärken eller förekomst av ärrvävnad kan påverka möjligheterna att administrera Belkyra på ett säkert sätt och erhålla ett önskat resultat.

Äldre

Kliniska studier med Belkyra innehöll inte tillräckligt många patienter i åldern 65 år och äldre för att avgöra om de svarar annorlunda jämfört med yngre patienter. Försiktighet bör därför iakttas hos dessa patienter.

Hjälpämnen med känd effekt

Detta läkemedel innehåller 4,23 mg natrium per ml, motsvarande 0,2% av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga kliniska studier av läkemedelsinteraktioner har genomförts med Belkyra.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Reproduktionsstudier har genomförts på råttor och kanin med exponeringar på upp till 1,8 gånger (råttor) och 12 gånger (kanin) exponering av den högsta rekommenderade dosen hos människa. Även om dessa inte indikerar några direkta eller indirekta skadliga effekter med avseende på reproduktionstoxicitet, noterades ofullständiga fynd gällande avsaknad av intermediär lunglob i studien av embryonal-fetal toxicitet på kaniner (se avsnitt 5.3).

Det finns inga adekvata och välkontrollerade studier i gravida kvinnor. Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av Belkyra under graviditet.

Amning

Det finns ingen tillgänglig information om förekomst av deoxicholsyra i bröstmjolk hos människa, effekter läkemedlet på ammade barn till behandlade kvinnor eller effekter på mjölkproduktion. Eftersom studier med ammande kvinnor inte har genomförts ska försiktighet iakttas när Belkyra ges till ammande kvinnor.

Fertilitet

Det finns inga kliniska data avseende fertilitet.

Belkyra påverkade inte den allmänna reproduktiva förmågan eller fertiliteten hos varken hanar eller honor av råttor vid doser upp till 50 mg/kg motsvarande en ca. 5- respektive 3-faldig exponeringsmarginal vid högsta rekommenderade dos i människa (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier om effekterna på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har genomförts.

4.8 Biverkningar

De data som anges i nedanstående tabell avspeglar biverkningar som rapporterats hos patienter behandlade med Belkyra vilka utvärderades i de kliniska studierna som utvärderade användningen av Belkyra för behandling av submentalt fett eller som rapporterats hos patienter som utvärderades efter marknadsintroduktion.

Följande biverkningar har utvärderats i kliniska studier med följande frekvenser:

- 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)

<u>Organsystem</u>	<u>Frekvens</u>	<u>Biverkning</u>
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk
	Mindre vanliga	Dysgeusi
	Ingen känd frekvens	Oral hypestesi, oral parestesi
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mindre vanliga	Dysfoni
Magtarmkanalen	Vanliga	Dysfagi, illamående
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Stramande hud
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Injektionsstället: Smärta, ödem, svullnad, anestesi, knutor, hematom, parestesi, induration, erytem, klåda.
	Vanliga	Injektionsstället: Blödning, obehag, värmekänsla, missfärgning.
	Mindre vanliga	Injektionsstället: Alopeci, urtikaria, sår, överkänslighet, ärrbildning**.
	Ingen känd frekvens	Injektionsstället: Hypestesi, nekros vid injektionsstället*, artärnekros vid injektionsstället, infektion vid

		injektionsstället***
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Vanliga	Nervskada vid injektionsstället
	Ingen känd frekvens	Kärlskada till följd av en oavsiktlig injektion i ett blodkärl

* Biverkningar relaterad till nekros vid injektionsstället rapporterades som fettnekros, nekros, hudnekros och mjukvävnadsnekros. Dessa händelser uppstod runt behandlingsområdet med ett påverkat område som sträckte sig mellan 0,5 cm och 3 cm. I sällsynta fall, var hela det submentala området påverkat.

** Ärrbildning vid injektionsstället har rapporterats som ett resultat av sårbildning på huden eller nekros (se avsnitt 4.4) och som ärrvävnad efter injektionen.

*** Infektion vid injektionsstället har rapporterats, av vilka några inkluderade cellulit och abscess (se avsnitt 4.4).

Överlag upphörde de flesta biverkningarna inom behandlingsintervallet. I följande tabell presenteras biverkningar som har rapporterats vara längre än injektionsintervallet om 4 veckor, baserat på resultaten från de fyra fas 3-studierna (N=758) bland patienterna behandlade med Belkyra.

Biverkningar	Belkyra	Genomsnittlig varaktighet ^a (intervall)
Nervskada vid injektionsstället	3,6 %	53 dagar (1–334 dagar)
Förhårdnad vid injektionsstället	23,4 %	41 dagar (1–292 dagar)
Knöl vid injektionsstället	12,0 %	48 dagar (1–322 dagar)
Smärta vid injektionsstället	74,1 %	12 dagar (1–333 dagar)
Sensoriska symtom vid injektionsstället	66,4 %	46 dagar (1–349 dagar)
Känselfall vid injektionsstället	61,6 %	50 dagar (1–349 dagar)
Parestesi vid injektionsstället	11,3 %	27 dagar (1–297 dagar)
Svullnad vid injektionsstället	78,6 %	15 dagar (1–218 dagar)
Dysfagi	1,5 %	22 dagar (1–142 dagar)

^a Gäller enbart Belkyra-gruppen

I de kliniska studierna rapporterades att några av de lokala reaktionerna, t.ex. förhårdnad, knöl, känselfall, smärta och svullnad vid injektionsstället samt motorisk nervskada vid injektionsstället, inte återställdes inom de kliniska studiernas förlopp.

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 till

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Överdoser med Belkyra hos människor har inte rapporterats.

Injektion av Belkyra med en ökad volym eller med minskat avstånd mellan injektionerna kan förväntas öka riskerna för lokala biverkningar. Biverkningar utanför behandlingsområdet eller systemiska biverkningar var ovanliga i kliniska studier vid doser upp till 200 mg.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga dermatologiska medel, ATC-kod: D11AX24

Verkningsmekanism

Deoxicholsyra är ett cytolytiskt läkemedel som fysiskt förstör adipocyternas cellmembran när det injiceras i en ansamling av subkutant fett. Då adipocyterna spricker framkallas ett vävnadssvar där makrofager dras till området för att eliminera cellrester och lipider, vilka därefter elimineras genom naturliga processer. Detta åtföljs av en uppkomst av fibroblaster och observerad förtjockning av fibrösa septa vilket tyder på ökat totalt kollagen (d.v.s. nybildning av kollagen).

Klinisk effekt och säkerhet

Fyra fas 3 randomiserade, multicenter, dubbelblinda, placebokontrollerade studier utfördes (2 identiska studier utfördes i EU och 2 identiska studier utfördes i Nordamerika) för att utvärdera Belkyra vid behandling för utbuktning eller utfyllnad förknippat med submentalt fett (SMF) och utvärdering av en tillhörande psykologisk effekt. I alla studier uppmättes den primära endpointen 12 veckor efter sista behandling. Varje fas 3-studie uppnådde dess primära effektmått och uppvisade förbättrad psykologisk effekt jämfört med placebo.

Studierna rekryterade vuxna (19 till 65 år) med måttlig eller svår utbuktning eller utfyllnad förknippad med SMF (d.v.s. grad 2 eller 3 på en 5-punkters skattningsskala, där 0 = frånvarande, 4 = extrem), bedömt genom både läkares och försökspersoners skattning. Patienterna fick upp till 4 behandlingar i studierna som utfördes i EU, och upp till 6 behandlingar i studierna som utfördes i Nordamerika med Belkyra (N=757 för alla 4 studierna) eller placebo (N = 746) med 28-dagarsintervaller. Behandlingen avbröts när det önskade svaret uppnåddes. Injektionsvolymen var 0,2 ml per injektionsställe med 1 cm mellanrum i SMF-vävnaden, vilket också uttrycks som dos per area som 2 mg/cm². Vid varje behandlingstillfälle tilläts maximalt 100 mg (10 ml) över hela behandlingsområdet.

Den genomsnittliga åldern i EU-studierna var 46 år och genomsnittlig BMI var 26. De flesta patienterna var kvinnor (75 %) och kaukasier (94 %). Vid baseline hade 68 % av patienterna en av läkare skattad SMF av måttlig grad, och 32 % hade svår SMF. För studier som utfördes i Nordamerika var den genomsnittliga åldern 49 år och genomsnittlig BMI 29 kg/m². De flesta av patienterna var kvinnor (85 %) och kaukasier (87 %). Vid baseline hade 51 % av patienterna en av läkare skattad SMF av måttlig grad och 49 % hade svår SMF.

De sammansatta primära effektskattningarna i EU-studierna var de läkarrapporterade skattningarna av SMF (CR-SMFRS) och patienternas skattning av nöjdhet (Subject Self Rating Scale [SSRS]). Patientrapporterad skattning av SMF (PR-SMFRS) utvärderades också. Psykologisk inverkan av SMF utvärderades genom flera mått inklusive Derriford Appearance Scale-24 (DAS-24), Body Image Quality of Life Inventory (BIQLI) och Patient Reported-Submental Fat Impact Scale (PR-SMFIS), ett frågeformulär med 6 punkter (utvärderar lycka, besvärskänsla, självmedvetenhet, genans, åldrat utseende eller övervikt). Statistiskt signifikanta förbättringar av läkar- och patientskattad SMF, patientnöjdhet och minskning av psykologisk inverkan av SMF observerades oftare i Belkyra-gruppen jämfört med placebogrupper (tabell 1). Minskningen av submentalt fett bekräftades genom skjutmåttmätningar.

I studierna som utfördes i Nordamerika baserades de sammansatta primära effektskattningarna på minst 2-gradiga och minst 1-gradiga förbättringar av submental utbuktning eller utfyllnad av de sammanslagna läkarrapporterade (CR-SMFRS) och patientrapporterade (PR-SMFRS) skattningarna av submentalt fett 12 veckor efter sista behandling. Psykologisk inverkan av SMF skattades med samma 6 punkters frågeformulär som i EU-studierna. Dessutom utvärderades förändring av submental fettvolym i en undergrupp av patienter (N=449, kombinerade studier) genom magnetresonanstomografi (MRT). Minskning av submental fettvolym bekräftades med både MRT och skjutmåttmätningar.

Tabell 1 nedan visar förbättringar av 1-gradig läkarrespons (CR-SMFRS), patientnöjdhet (SSRS) och psykologisk inverkan (PR-SMFIS) i alla fyra fas 3-studier. Bild 4 visar svarsfrekvenser baserat på läkares SMF-skattningar vid varje klinikbesök.

Tabell 1: Läkares och patienters skattning av SMF, nöjdhet och psykologisk inverkan 12 veckor efter sista behandling

Endpoint	Studier utförda i EU ^a		Studier utförda i Nordamerika ^b	
	Belkyra (N=243)	Placebo (N=238)	Belkyra (N=514)	Placebo (N=508)
1-gradigt läkar svar (CR-SMFRS) ^c	63,8 %	28,6 %	78,5 %	35,3 %
1-gradigt patientsvar (PR-SMFRS) ^c	63,1 %	34,3 %	80,3 %	38,1 %
Patientnöjdhetssvar (SSRS) ^d	65,4 %	29 %	69,1 %	30,5 %
Psykologisk inverkan (PR-SMFIS) procentuell genomsnittlig förbättring från baseline ^e	44,6 %	18,0 %	48,6 %	17,3 %

^a Upp till 4 behandlingstillfällen medgavs

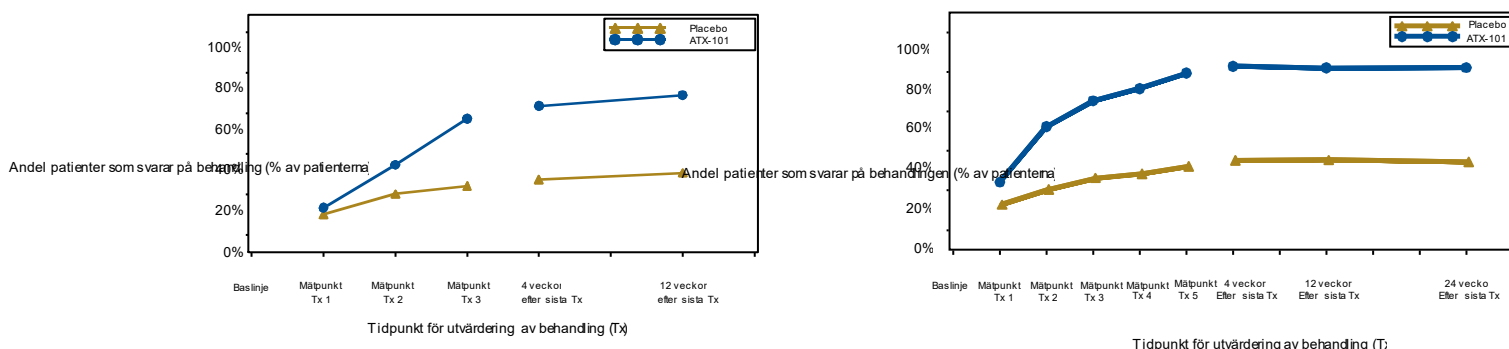
^b Upp till 6 behandlingstillfällen medgavs

^c En minst 1-gradig sänkning av läkarrapporterad skattning (CR-SMFRS) av SMF 12 veckor efter sista behandling

^d Patientskattning ”ytterst nöjd”, ”nöjd” eller ”ganska nöjd” på SSRS 12 veckor efter sista behandling

^e Procentuell genomsnittlig förbättring från baseline beräknat som genomsnittlig förändring av PR-SMFIS från baseline delat med genomsnittligt värde vid baseline

Bild 4: Läkarens SMF-skattning (CR-SMFRS) 1-gradig svarsfrekvens vid varje klinikbesök; sammanslagna data från studier i EU (vänstra diagrammet) och studier i Nordamerika (högra diagrammet)*



* $p < 0,001$ för alla tidpunkter, Belkyra jämfört med placebo

Trots att de flesta av patienterna fick minskad SMF-volym, fick 90,0 % respektive 92 % av patienterna i EU och USA/Kanada ingen förändring (68,9 % och 70,5 %) eller en förbättring (21,6 % och 22,9 %) i skattningen av förslappad hud vid 12 veckor efter den sista behandlingen jämfört med baseline.

Den långsiktiga säkerheten och behandlingseffektens varaktighet har bedömts efter behandling med Belkyra. En undergrupp av de första Belkyra-behandlade patienterna som svarade fortsatte i dessa uppföljningsstudier där bibehållen behandlingseffekt har visats i upp till 5 år.

Pediatrik population

Användning av Belkyra rekommenderas inte för personer under 18 år.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Belkyra för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av måttlig till svår utbuktning eller utfyllnad kopplad till submentalt fett när förekomsten av submentalt fett har en psykologisk inverkan på patienten (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Endogena nivåer av deoxicholsyra i plasma varierar mycket inom och mellan individer. Det mesta av denna naturliga sekundära gallsyra avskiljs i det enterohepatiska cirkulationssystemet. Farmakokinetiken för exogen deoxicholsyra administrerad via behandling med Belkyra jämfördes mot denna endogena bakgrund.

Absorption

Deoxicholsyra från Belkyra absorberas snabbt efter subkutan injektion. Efter administrering av den högsta rekommenderade dosen för en engångsbehandling med Belkyra (100 mg) observerades maximala plasmakoncentrationer (genomsnittlig C_{max}) med en median t_{max} på 6 minuter efter injektion. Det genomsnittliga C_{max} -värdet var 1 036 ng/ml, och var 2,3 gånger högre än genomsnittliga C_{max} -värden som observerades under 24 timmars endogen baselineperiod i frånvaro av Belkyra. Vid den högsta rekommenderade dosen för en enstaka behandling (100 mg) var exponeringen för deoxicholsyra (AUC_{0-24}) mindre än 2 gånger högre än den endogena exponeringen. AUC_{0-24} i plasma ökade på ett dosproportionellt sätt upp till 100 mg. Plasmanivåerna av deoxicholsyra återgick till endogena nivåer inom 24 timmar efter behandling. Ingen ackumulering förväntas med den avsedda behandlingsfrekvensen.

Distribution

Distributionsvolymen uppskattades till 193 l och är oberoende av dos upp till 100 mg. Deoxicholsyra binds i hög grad till plasmaproteiner (98 %).

Eliminering

Endogen deoxicholsyra är en produkt av kolesterolmetabolism och utsöndras intakt i faeces. Deoxicholsyra från Belkyra ansluter sig till den endogena gallsyramängden och utsöndras tillsammans med den endogena deoxicholsyra. Deoxicholsyra elimineras via transportproteiner i levern från blodet till gallan utan något betydande bidrag till metabolism.

Deoxicholsyra hämmar inte enzymerna CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 eller 3A4 *in vitro*. Deoxicholsyra inducerade inte CYP1A, 2B6 eller 3A kliniskt.

Deoxicholsyra hämmar inte transportproteinerna BSEP, MRP2, MRP4, MDR1, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP2B1 och ASBT *in vitro*. Deoxicholsyra hämmade NTCP med ett IC50-värde på 2,14 μM *in vitro*.

Nedsatt njurfunktion

Belkyra har inte studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion. Gallsyror, inklusive deoxicholsyra, utsöndras i urin i försumbar mängd. Det är osannolikt att nedsatt njurfunktion påverkar farmakokinetiken hos deoxicholsyra.

Nedsatt leverfunktion

Belkyra har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion. Med tanke på tidsintervallet mellan doseringar, att den lilla dos som administreras motsvarar ungefär 3 % av den totala gallsyramängden och de mycket varierande endogena nivåerna av deoxicholsyra, är det inte troligt att deoxicholsyrans farmakokinetik efter Belkyra-injektion påverkas av nedsatt leverfunktion.

Äldre

Ingen dosjustering anses nödvändig. Försiktighet ska iaktas när läkemedlet ges till äldre patienter (se avsnitt 4.4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

Karcinogenicitet

Studier avseende allmäntoxicitet på upp till 6 månader i råttor och 9 månader i hund visade inga tecken på lokal eller systemisk preneoplastisk effekt av subkutan administrering av Belkyra. I dessa studier överskreds den högsta avsedda kliniska dosen 2,5 till 12,5 gånger (baserat på mg/injektionsställe) respektive 2 till 3 gånger (baserat på kvantifierad systemisk exponering) i råttor respektive hundar. I motsats till den maximala avsedda kliniska behandlingen med månatliga injektioner vid upp till 6 tillfällen injicerades Belkyra dessutom två gånger per månad med upp till totalt 13 doser i råttor och totalt 20 doser i hund. Inga studier avseende karcinogenicitet har genomförts med Belkyra.

Genotoxicitet

Belkyra gav negativt svar i ett standardbatteri av *in vitro* (mikrobiell återmutationstest och kromosomavikelsetest) och *in vivo* (mikrokärntest) genetiska toxikologiska test.

Utvecklingstoxicitet

Ofullständiga fynd gällande avsaknad av intermediär lunglob noterades i kanin i en embryonal-fetal toxicitetsstudie. Fynden ökade signifikant i 30 mg/kg-gruppen men fanns även vid den lägsta koncentrationen på 10 mg/kg. Dosen var förknippad till lokal toxicitet hos modern. Den kliniska signifikansen av fyndet är oklar.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vatten för injektionsvätskor
Natriumklorid
Natriumhydroxid (för upplösning och pH-justering)
Dinatriumfosfat, vattenfritt
Saltsyra (för pH-justering)

Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas skall detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

30 månader.

Produkten ska användas omedelbart efter att proppen i injektionsflaskan har penetrerats.

Om den inte används omedelbart är lagringstider och lagringsförhållanden under användandet användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsförhållanden.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Lösning i injektionsflaska (typ I-glas) med propp (klorbutylgummi) och flänskapsyl (aluminium) med snäpplock (polypropen).

En kartong innehåller 4 flaskor. En flaska innehåller 2 ml injektionsvätska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

En injektionsflaska får endast användas av en patient. Efter användning ska all oanvänd produkt kasseras.

Belkyra ska förberedas för injektion på följande sätt:

1. Ta bort snäpplocket (flip-off-locket) från injektionsflaskan och rengör injektionsproppen på injektionsflaskan med antiseptika. Om flaskan, förseglingen eller snäpplocket är skadade, ska inte produkten användas.
2. Fäst en grov steril nål på en 1 ml steril engångsspruta.
3. För in den grova sterila nålen i proppen på injektionsflaskan och dra upp 1 ml Belkyra i 1 ml-sprutan.
4. Byt ut den grova nålen mot en 30 G (eller mindre) 12,7 mm (0,5 tum) nål. Avlägsna alla luftbubblor i sprutan innan produkten injiceras i det subkutana fettet.
5. Dra upp det återstående innehållet i injektionsflaskan genom att upprepa steg 3 och 4.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AbbVie Oy
Lokvägen 11 T 132
00520 Helsingfors
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

33622

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 09.11.2016
Datum för den senaste förnyelsen: 29.06.2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

27.04.2023