

1. LEGEMIDLETS NAVN

Belkyra 10 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml injeksjonsvæske, oppløsning inneholder 10 mg deoksykolsyre.
Ett hetteglass inneholder 20 mg deoksykolsyre i 2 ml oppløsning.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

1 ml inneholder 4,23 mg natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjonsvæske).

En klar, fargeløs oppløsning uten synlige partikler.

Formuleringen er justert til pH 8,3 med saltsyre eller natriumhydroksid og har en tonisitet som er forlikelig med biologiske vev og væsker ved en osmolalitet på 300 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Belkyra er indisert til behandling av moderat til alvorlig konveksitet eller fylde assosiert med submentalt fett hos voksne når tilstedeværelsen av submentalt fett har en viktig psykologisk betydning for pasienten

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Det totale volumet som injiseres og antall behandlingsøkter skal tilpasses den enkelte pasients submentale fettfordeling og behandlingsmålene.

Injiser 0,2 ml (2 mg) på hvert injeksjonssted med 1 cm mellomrom. Ikke overskrid maksimaldosen på 10 ml (100 mg tilsvarende 50 injeksjoner) i én behandlingsøkt.

Det kan utføres opptil maksimalt 6 behandlingsøkter. De fleste pasienter merker en bedring etter 2-4 behandlingsøkter.

Tidsintervallet mellom behandlingene bør være minst 4 uker.

For å forbedre pasientens komfort under injeksjon kan det etter helsepersonellens skjønn brukes orale analgetika eller NSAIDs, topikal og/eller injiserbar lokalbedøvelse (f.eks. lidokain) og/eller nedkjøling ved hjelp av isposer på injeksjonsområdet.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 5.2).

Eldre (65 år og over)

Ingen dosejustering er nødvendig. Det skal utvises forsiktighet hos eldre pasienter (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Det er ikke relevant å bruke Belkya hos barn eller ungdom.

Administrasjonsmåte

Produktet er kun indisert til subkutan administrering.

Belkya skal kun administreres av leger med relevant kompetanse, ekspertise innen behandlingen og kunnskap om submental anatomi. Hvis det er i tråd med nasjonale retningslinjer, kan Belkya administreres av kvalifisert helsepersonell under tilsyn av en lege. Sikker og effektiv bruk av Belkya avhenger av riktig pasientutvelgelse, noe som omfatter kunnskap om pasientens anamnese med tidligere intervensjoner og deres potensial til å endre overfladisk halsanatomi. Vurder nøye bruken av Belkya hos pasienter med svært løs hud, fremtredende platysmabånd eller andre forhold hvor redusert submentalt fett kan gi et uønsket resultat.

Belkya må kun brukes til én injeksjonsbehandling per pasient, og overskytende ubrukt produkt må kastes på forsvarlig måte.

Belkya leveres i bruksklare hetteglass til engangsbruk. Vend hetteglasset forsiktig flere ganger før bruk. Skal ikke fortynnes.

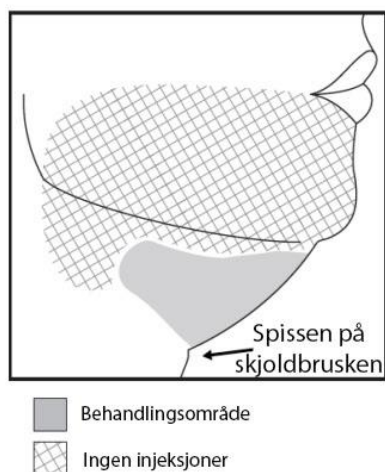
Ved injeksjoner med Belkya settes nålen vinkelrett på huden.

Nålens plassering i forhold til kjeven er meget viktig fordi det reduserer muligheten for skade på den marginale nervus mandibularis, en motorisk gren av ansiktsnerven. Skade på nerven vises som et asymmetrisk smil grunnet parese i depressor labii inferioris.

For å unngå skade på den marginale nervus mandibularis:

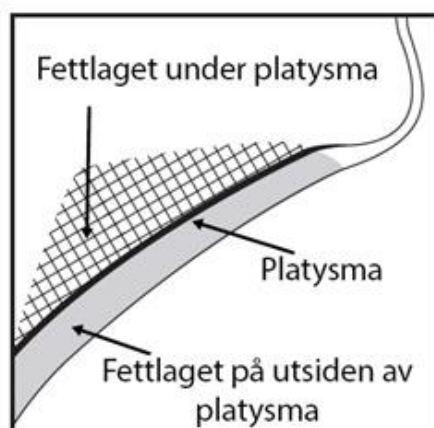
- Ikke injiser over underkjevens nedre grense.
- Ikke injiser i en region som er definert ved en 1-1,5 cm linje under den nedre grensen (fra kjevens bakre vinkel til mentum).
- Injiser Belkya kun innenfor det ønskede behandlingsområdet for submentalt fett (se figur 1 og 3).

Figur 1. Unngå det marginale nervus mandibularis-området



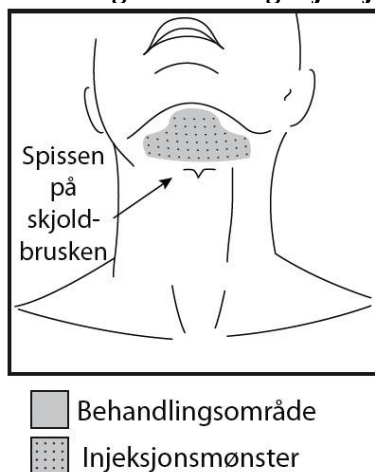
Unngå injeksjon i platysma. Forut for hver behandling palperes det submentale området for å sikre tilstrekkelig submentalt fett, og for å identifisere subkutant fett mellom dermis og platysma (fettlaget på utsiden av platysma) innenfor det ønskede behandlingsområdet (figur 2).

Figur 2. Sagittal visning av platysmaområdet



Tegn opp det planlagte behandlingsområdet med en kirurgisk penn og bruk et 1 cm² injeksjonsrutenett for å markere injeksjonsstedene (figur 2 og 3).

Figur 3. Behandlingsområdet og injeksjonsmønster



Belkyra skal ikke injiseres utenfor de definerte parameterne.

Injeksjonsvæske, oppløsning, inspiseres visuelt før bruk. Bare klare, fargeløse oppløsninger uten synlige partikler skal brukes.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Infeksjon på planlagte injeksjonssteder

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Skal kun administreres subkutant.

Injeksjoner i eller i nærheten av utsatte områder

Må ikke injiseres nærmere enn 1 til 1,5 cm fra utsatte, anatomiske strukturer.

Belkyra skal ikke injiseres i eller i umiddelbar nærhet av den marginale mandibulære grenen av ansiktsnerven for å unngå fare for motorisk nevropraksi som manifesterer seg ved et asymmetrisk smil eller ansiktsmuskelsvakhet. I de kliniske studiene var nerveskaden midlertidig og i alle tilfellene gikk skaden over.

Utvis forsiktighet for å unngå utilsiktet intradermal eller intramuskulær injeksjon. Belkyra skal injiseres midtveis inn i subkutant fettlag på utsiden av platysma i det submentale området. Feil injeksjonsteknikk, som overfladiske injeksjoner, injeksjoner i blodkar og injeksjoner uten markeringer på huden, kan resultere i sårddannelser i huden samt nekrose og arrdannelse (se pkt. 4.8). Under injisering skal nålen ikke trekkes ut av subkutant fett, ettersom dette kan øke risikoen for intradermal eksponering og potensiell sårddannelse i huden samt nekrose. Belkyra skal aldri administreres på nytt dersom det oppstår sårddannelse eller nekrose på injeksjonsstedet. Tilfeller av infeksjon på injeksjonsstedet er rapportert, hvorav noen inkluderer cellulitt og abscess som krever ytterligere medisinsk behandling. Vurder å vente med påfølgende behandlinger inntil infeksjonen på injeksjonsstedet er borte.

Utvis forsiktighet for å unngå utilsiktet injeksjon direkte i en arterie eller vene, da dette kan medføre karskader.

Unngå injeksjon i spyttkjertler, skjoldbruskkjertel, lymfeknuter og muskler.

Det er ikke blitt etablert noen sikker og effektiv bruk for Belkyra utenfor SMF-området eller ved høyere doser enn anbefalt. Belkyra skal ikke brukes hos overvektige pasienter (BMI $\geq$ 30) eller hos pasienter med kroppsdysmorfisk lidelse.

Underliggende tilstander/behandlinger ved eller i nærheten av behandlingsområdet

Pasientene skal screenes for andre mulige årsaker til submental konveksitet/fylde (f.eks. forstørret skjoldbruskkjertel og cervikal lymfadenopati) før bruk av Belkyra.

Det skal utvises forsiktighet når Belkyra administreres ved tilstedeværelse av betennelse eller indurasjon på det planlagte injeksjonsstedet eller hos pasienter med symptomer på dysfagi.

Det skal utvises forsiktighet når Belkyra gis til pasienter som tidligere har hatt kirurgisk eller estetisk behandling i det submentale området. Endringer i anatomi/landemerker eller tilstedeværelse av arrvev kan innvirke på muligheten til å administrere Belkyra på en sikker måte eller å oppnå ønsket resultat.

Eldre

Kliniske studier av Belkyra inkluderte ikke et tilstrekkelig antall pasienter i alderen 65 år og høyere til å bestemme om disse responderer annerledes enn yngre pasienter. Det skal derfor utvises forsiktighet med disse pasientene.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder 4,23 mg natrium per ml, tilsvarende 0,2 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen kliniske interaksjonsstudier har blitt utført med Belkyra.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er utført reproduksjonsstudier på rotter og kaniner der rotter ble eksponert for opptil 1,8 ganger så stor, og kaniner opptil 12 ganger så stor eksponering som eksponeringen ved maksimal anbefalt dose for mennesker. Selv om dette ikke indikerer direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn til reproduksjonstoksisitet, ble det registrert tvetydige funn av manglende midtre lungelapp hos kaniner i studien av embryo-føtal toksisitet (se pkt. 5.3).

Det foreligger ikke tilstrekkelige og velkontrollerte studier på gravide kvinner. Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av Belkyra under graviditet.

Amming

Det finnes ikke tilgjengelig informasjon om tilstedeværelse av deoksykolsyre i morsmelk hos mennesker, virkninger av legemidlet på spedbarn som ammes eller virkninger av legemidlet på melkeproduksjonen. Ettersom det ikke er gjennomført studier på ammende mødre, skal det utvises forsiktighet når Belkyra administreres til en ammende kvinne.

Fertilitet

Det finnes ingen kliniske data på fertilitet.

Belkyra påvirket ikke generell reproduksjonsevne eller fertilitet hos hann- eller hunnrotter ved doser på opptil 50 mg/kg, tilsvarende ca. hhv. 5 og 3 ganger eksponeringsmarginer ved anbefalt maksimal human dose (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort studier vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Dataene som er beskrevet i tabellen nedenfor viser bivirkninger som er rapportert for pasienter behandlet med Belkyra som ble evaluert i de kliniske studiene som vurderte bruk av Belkyra til behandling av submentalt fett, eller rapportert for pasienter evaluert i perioden etter markedsføring. Følgende bivirkninger er blitt evaluert i kliniske studier med følgende frekvenser:

- Svært vanlige ($\geq 1/10$)
- Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
- Mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$)
- Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$)
- Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)
- Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkning
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Hodepine
	Mindre vanlige	Dysgeusi
	Ikke kjent	Oral hypestesi, oral parestesi
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Mindre vanlige	Dysfoni
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Dysfagi, kvalme
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Stram hud
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Injeksjonsstedet: Smerter, ødem, hevelse, anestesi, nodulus, hematoma, parestesi, indurasjon, erytem, kløe.
	Vanlige	Injeksjonsstedet: Blødning, ubehag, varmekfølelse, misfarging.
	Mindre vanlige	Injeksjonsstedet: Alopecia, urticaria, sår, overfølsomhet, arr**.
	Ikke kjent	Injeksjonsstedet: Hypoestesi, nekrose*, arterienekrose, infeksjon på injeksjonsstedet***
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Vanlige	Nerveskade på injeksjonsstedet
	Ikke kjent	Karskader som følge av utilsiktet intravaskulær injeksjon

* Bivirkninger knyttet til nekrose på injeksjonsstedet er rapportert som fettnekrose, nekrose, hudnekrose og bløtvevsnnekrose. Disse hendelsene har oppstått rundt behandlingsområdet, og det berørte området har variert mellom 0,5 cm og 3 cm. I sjeldne tilfeller ble hele submentalområdet berørt.

** Arrdannelse på injeksjonsstedet har blitt rapportert som et resultat av sårdannelse eller nekrose i huden (se pkt. 4.4) og som arrvev etter injeksjon.

*** Infeksjon på injeksjonsstedet er rapportert, hvorav noen inkluderer cellulitt og abscess (se pkt. 4.4).

Totalt sett ble de fleste bivirkningene borte i løpet av behandlingsintervallet. Tabellen nedenfor viser rapporterte bivirkninger som har vart lenger enn injeksjonsintervallene på 4 uker, basert på resultater fra fire fase 3-studier (N=758) hos Belkya-behandlede pasienter.

Bivirkninger	Belkya	Gjennomsnittlig tid for tilbakegang ^a (spredning)
Nerveskade på injeksjonsstedet	3,6 %	53 dager (1–334 dager)
Indurasjon på injeksjonsstedet	23,4 %	41 dager (1–292 dager)
Nodulus på injeksjonsstedet	12,0 %	48 dager (1–322 dager)
Smerter på injeksjonsstedet	74,1 %	12 dager (1–333 dager)
Sensoriske symptomer på injeksjonsstedet	66,4 %	46 dager (1–349 dager)
Anestesi på injeksjonsstedet	61,6 %	50 dager (1–349 dager)
Parestesi på injeksjonsstedet	11,3 %	27 dager (1–297 dager)
Hevelse på injeksjonsstedet	78,6 %	15 dager (1–218 dager)
Dysfagi	1,5 %	22 dager (1–142 dager)

^a: Gjelder bare Belkya-gruppen

I de kliniske studiene ble noen av de lokale bivirkningene, som indurasjon, nodulus, anestesi, smerter og hevelse på injeksjonsstedet, samt motorisk nerveskade på injeksjonsstedet, rapportert med ingen tilbakegang i løpet av de kliniske studiene.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Overdosering av Belkyra hos mennesker er ikke rapportert.

Injeksjon av økt volum eller redusert avstand mellom injeksjoner av Belkyra kan forventes å øke risikoen for lokale bivirkninger. Bivirkninger i ikke-behandlede områder eller systemiske bivirkninger var sjeldne i kliniske studier med doser på opptil 200 mg.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre dermatologiske midler
ATC-kode: D11AX24

Virkningsmekanisme

Deoksykolsyre er et cytolytisk legemiddel som fysisk ødelegger cellemembranen på adipocytter når det injiseres i lokalisert subkutant fett. Ødeleggelsen av adipocytter utløser en vevsrespons der makrofager tiltrekkes til området for å fjerne cellerester og lipider, som deretter elimineres ved naturlige prosesser. Dette blir etterfulgt av fremvekst av fibroblaster og en observert fortykning av fibrøse septa, noe som tyder på en økning i total kollagen (dvs. neokollagenese).

Klinisk effekt og sikkerhet

Fire fase III randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte multisenterstudier ble utført (2 identiske studier gjennomført i EU og 2 identiske studier utført i Nord-Amerika) for vurdering av Belkyra til behandling av konveksitet eller fylde assosiert med submentalt fett (SMF) og vurdering av den tilhørende psykologiske effekten. I alle studier ble de primære endepunktene målt 12 uker etter siste behandling. Begge fase III-studiene oppfylte sine primære effektendepunkter og viste bedring i psykologisk effekt i forhold til placebo.

Studiene inkluderte voksne (19 til 65 år) med moderat eller alvorlig konveksitet eller fylde assosiert med SMF (dvs. grad 2 eller 3 på 5-punkts graderingsskalaer, der 0 = fraværende, 4 = ekstrem), vurdert av både kliniker og pasient. Pasientene fikk opptil 4 behandlinger i studier utført i EU, og opptil 6 behandlinger i studier utført i Nord-Amerika, med Belkyra (n = 757 for alle 4 studier) eller placebo (n = 746) med 28 dagers mellomrom. Behandlingen ble stoppet da den ønskede responsen ble oppnådd. Injeksjonsvolumet var 0,2 ml per injeksjonssted med en innbyrdes avstand på 1 cm i SMF-vev, som også uttrykkes i dose per område som 2 mg/cm². Ved hver behandlingsøkt var maksimalt 100 mg (10 ml) tillatt over hele behandlingsområdet.

Gjennomsnittsalderen i studiene utført i EU var 46 år, og gjennomsnittlig BMI var 26. De fleste pasientene var kvinner (75 %) og kaukasiske (94 %). Ved baseline hadde 68 % av pasientene en klinikervurdert gradering av SMF-alvorlighetsgrad som moderat og 32 % hadde en SMF-gradering som alvorlig. For studier utført i Nord-Amerika var gjennomsnittsalderen 49 år, og gjennomsnittlig BMI var 29 kg/m². De fleste av pasientene var kvinner (85 %) og kaukasiske (87 %). Ved baseline hadde 51 % av pasientene en klinikervurdert gradering av SMF-alvorlighetsgrad som moderat og 49 % hadde en SMF-gradering som alvorlig.

De ko-primære effektivurderingene i EU-studiene var klinikerrapporterte graderinger av SMF (CR-SMFRS) og pasientens vurdering av tilfredshet (pasientens egenvurderingsskala [SSRS]). Pasientrapportert gradering av SMF (PR-SMFRS) ble også vurdert. Den psykologiske effekten av SMF ble evaluert på flere måter, blant annet ved Derriford Appearance Scale-24 (DAS-24), Body Image Quality of Life Inventory (BIQLI) og Patient Reported-Submental Fat Impact Scale (PR-SMFIS), et 6-delers spørreskjema (vurdering av lykke, besvær, selvbevissthet, forlegenhet, følelse av å se eldre ut eller overvekt). Statistisk signifikant bedring i kliniker- og pasientgradert SMF, pasienttilfredshet og reduksjon i psykologisk effekt av SMF ble oftere observert i Belkyra-gruppen sammenlignet med placebogruppen (tabell 1). Reduksjon i submentalt fettvolum ble bekreftet av kalipermålinger.

I studier utført i Nord-Amerika var de ko-primære effektivurderingene basert på minst 2-grads og minst 1-grads forbedring i submental konveksitet eller fylde av summen av klinikerrapporterte (CR-SMFRS) og pasientrapporterte (PR-SMFRS) graderinger av submentalt fett 12 uker etter siste behandling. Den psykologiske effekten av SMF ble vurdert ved hjelp av samme 6-delers spørreskjema som i EU-studiene. I tillegg ble endringer i submentalt fettvolum evaluert i en undergruppe av pasientene (n = 449, kombinerte studier) ved hjelp av magnetresonanstomografi (MRI). Reduksjon i submentalt fettvolum ble bekreftet av både MR- og kalipermålinger.

Tabell 1 nedenfor viser 1-grads forbedring i klinikerrespons (CR-SMFRS), pasienttilfredshetsrespons (SSRS) og psykologisk effekt (PR-SMFIS) for alle fire fase III-studier. Figur 4 viser responsgrad basert på klinikers SMF-gradering på hvert studiebesøk.

Tabell 1: Kliniker- og pasientvurderinger av SMF, tilfredshet og psykologisk effekt 12 uker etter siste behandling

	Studier utført i EU ^a		Studier utført i Nord-Amerika ^b	
Endepunkt	Belkyra (n = 243)	Placebo (n = 238)	Belkyra (n = 514)	Placebo (n = 508)
1-grads klinikerrespons (CR-SMFRS) ^c	63,8 %	28,6 %	78,5 %	35,3 %
1-grads pasientrespons (PR-SMFRS) ^c	63,1 %	34,3 %	80,3 %	38,1 %
Pasienttilfredshetsrespons (SSRS) ^d	65,4 %	29 %	69,1 %	30,5 %
Psykologisk virkning (PR-SMFIS), prosentvis gjennomsnittlig forbedring fra baseline ^e	44,6 %	18,0 %	48,6 %	17,3 %

^a Opptil 4 behandlingsøkter tillatt

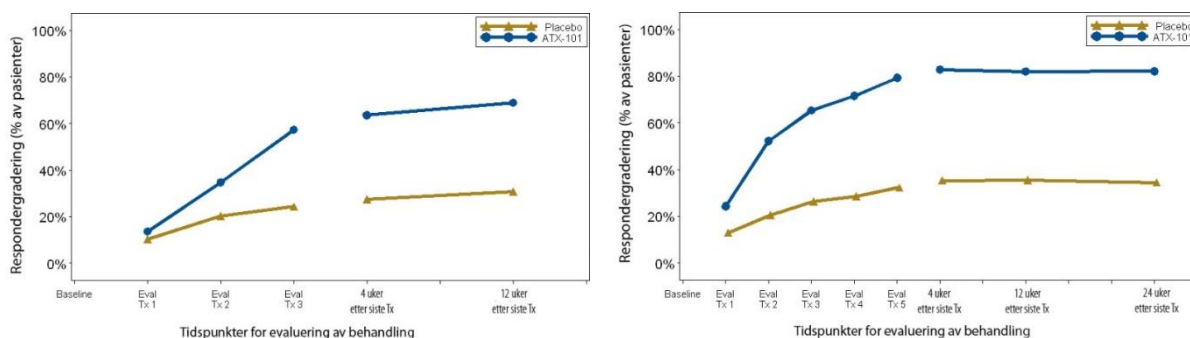
^b Opptil 6 behandlingsøkter tillatt

^c Minst en 1-grads reduksjon i klinikerrapportert gradering (CR-SMFRS) av SMF 12 uker etter siste behandling

^d En pasientgradering som "svært fornøyd", "fornøyd" eller "litt fornøyd" av SSRS 12 uker etter siste behandling

^e Prosentvis gjennomsnittlig forbedring fra baseline beregnet som gjennomsnittlig endring av PR-SMFIS fra baseline dividert med gjennomsnittlig baseline

Figur 4: Klinikers SMF-gradering (CR-SMFRS) 1-grads respondergradering ved hvert studiebesøk; sammenslåtte data fra EU-studier (venstre panel) og nordamerikanske studier (høyre panel) *



* $p < 0,001$ for alle tidspunkter, Belkyra vs. placebo

Til tross for at de fleste pasienter hadde redusert SMF-volum, hadde 90,0 % og 92 % av pasientene i studiene i hhv. EU og USA/Canada ingen endring (68,9 % og 70,5 %) eller en forbedring (21,6 % og 22,9 %) i score for slapphet i huden 12 uker etter siste behandling sammenlignet med baseline.

Langtidssikkerhet og opprettholdelse av behandlingseffekt er vurdert etter behandling med Belkyra. En undergruppe av de første Belkyra-behandlede responderne fortsatte i disse oppfølgingsstudiene, hvor opprettholdelse av behandlingseffekt er påvist i opptil 5 år.

Pediatrisk populasjon

Bruk av Belkyra er ikke anbefalt hos personer under 18 år.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Belkyra i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved submentalt fett hos voksne når tilstedeværelsen av submentalt fett har en psykologisk betydning for pasienten (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Plasmanivået av endogen deoksykolsyre er svært variabelt hos og mellom enkeltindivider. Det meste av denne naturlige, sekundære gallesyren deponeres i det enterohepatiske kretsløpet. Farmakokinetikken til eksogen deoksykolsyre administrert ved behandling med Belkyra ble sammenlignet mot denne endogene bakgrunnen.

Absorpsjon

Deoksykolsyre fra Belkyra absorberes raskt etter subkutan injeksjon. Etter dosering med maksimal anbefalt enkeltbehandling med Belkyra (100 mg) ble maksimal plasmakonsentrasjon (gjennomsnittlig C_{max}) observert med en median t_{max} på 6 minutter etter injeksjon. Gjennomsnittlig C_{max} -verdi var 1036 ng/ml og 2,3 ganger høyere enn gjennomsnittlige C_{max} -verdier observert i løpet av en 24-timers baseline endogen periode uten tilstedeværelse av Belkyra. Ved maksimal anbefalt enkeltbehandlingsdose (100 mg) var deoksykolsyreeksposeringen (AUC_{0-24}) mindre enn to ganger høyere enn endogen eksponering. Plasma AUC_{0-24} økte doseproporsjonalt opp til 100 mg. Etter behandling gikk deoksykolsyreplasmanivået tilbake til det endogene området i løpet av 24 timer. Ingen akkumulering er forventet ved den foreslåtte behandlingsfrekvensen.

Distribusjon

Distribusjonsvolumet ble anslått å være 193 liter og er doseuavhengig opptil 100 mg. Deoksykolsyre er i stor utstrekning bundet til proteiner i plasma (98 %).

Eliminasjon

Endogen deoksykolsyre er et produkt av kolesterolmetabolisme og blir utskilt intakt i feces. Deoksykolsyre fra Belkyra går inn i den endogene gallesyremengden og utskilles sammen med endogen deoksykolsyre. Deoksykolsyre elimineres via hepatiske transportproteiner fra blod til galle uten signifikant bidrag av metabolisme.

Deoksykolsyre er ikke en in vitro-hemmer av enzymene CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 og 3A4. Deoksykolsyre induserte ikke CYP1A, 2B6 og 3A på et klinisk nivå.

Deoksykolsyre er ikke en in vitro-hemmer av transportørene BSEP, MRP2, MRP4, MDR1, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP2B1 og ASBT. Deoksykolsyre hemmet NTCP med en IC_{50} på 2,14 mikromol in vitro.

Nedsatt nyrefunksjon

Belkyra er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Gallesyrer, inkludert deoksykolsyre, utskilles i urinen i ubetydelige mengder. Det er ikke sannsynlig at nedsatt nyrefunksjon vil påvirke farmakokinetikken til deoksykolsyre.

Nedsatt leverfunksjon

Belkyra er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Tatt i betraktning den intermitterende dosefrekvensen, den lave dosen som administreres som representerer ca. 3 % av den totale gallesyremengden samt de svært variable endogene nivåene av deoksykolsyre, er det lite sannsynlig at farmakokinetikken til deoksykolsyre etter injeksjon av Belkyra blir påvirket av nedsatt leverfunksjon.

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig. Det skal utvises forsiktighet hos eldre pasienter (se pkt. 4.4).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

Karsinogenitet

I studier av toksisitet ved gjentatt dosering av opptil 6 måneders varighet hos rotter og 9 måneders varighet hos hunder var det ingen indikasjon på lokal eller systemisk preneoplastisk respons på subkutan administrasjon av Belkyra. I disse studiene ble maksimal tiltenkt klinisk dose overskredet 2,5 til 12,5 ganger (basert på mg/injeksjonssted) og 2-3 ganger (basert på kvantifisert systemisk eksponering) hos hhv. rotter og hunder. Videre ble Belkyra-injeksjoner administrert to ganger i måneden med opptil 13 totale doser hos rotter og 20 totale doser hos hunder, i motsetning til maksimalt tiltenkt klinisk regime med månedlige injeksjoner og opptil 6 behandlingsøkter. Ingen karsinogenitetsstudier er blitt utført med Belkyra.

Gentoksisitet

Belkyra var negativ i et standardoppsett av in vitro (mikrobiell reversmutasjonstest og kromosomavviksanalyse) og in vivo (mikrokjerneanalyse) genetiske toksikologianalyser.

Utviklingstoksisitet

Tvetydige funn av manglende midtre lungelapp ble registrert hos kaniner i studien av embryo-føtal toksisitet. Funnet var signifikant økt i 30 mg/kg-gruppen, men var tydelig også ved den laveste konsentrasjonen på 10 mg/kg. Denne dosen var forbundet med maternal, lokal toksisitet. Den kliniske betydningen av disse funnene er uklar.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Vann til injeksjonsvæsker
Natriumklorid
Natriumhydroksid (til oppløsning og pH-justering)
Dinatriumfosfat, vannfri

Saltsyre (til pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler, da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

30 måneder.

Produktet skal brukes umiddelbart etter at proppen i hetteglasset er blitt gjennomhullet.

Dersom produktet ikke brukes umiddelbart, er det brukerens ansvar å overholde tidsfristene og betingelsene for oppbevaring.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

For oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av pakningen, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Injeksjonsvæske, oppløsning i hetteglass (type I-glass), utstyrt med en propp (klorbutylgummi) og en forsegling (aluminium) med vippelukk (polypropylen).

En eske inneholder 4 hetteglass. Ett hetteglass inneholder 2 ml injeksjonsvæske, oppløsning.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Et hetteglass skal kun brukes til én pasient. Etter bruk skal ubrukt produkt kastes.

Belkyra skal klargjøres for injeksjoner på følgende måte:

1. Ta av hetten på hetteglasset, og rengjør den gjennomhullbare proppen på hetteglasset med et antiseptisk middel. Belkyra skal ikke brukes hvis hetteglasset, forseglingen eller hetten er skadet.
2. Koble en grovkalibret steril nål til en steril 1 ml engangssprøyte.
3. Før den grovkalibrede sterile nålen inn i proppen på hetteglasset, og trekk ut 1 ml Belkyra i en 1 ml sprøyte.
4. Bytt den grovkalibrede nålen med en nål som er 30 gauge, 12,7 mm, (eller mindre). Fjern eventuelle luftbobler i sprøyten før du injiserer legemidlet i det subkutane fettvevet.
5. Trekk ut det resterende innholdet i hetteglasset ved å gjenta trinn 3 og 4.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AbbVie AS
Postboks 565
1327 Lysaker
Norge

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

15-10850

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 11. oktober 2016

Dato for siste fornyelse: 29. juni 2021

10. OPPDATERINGSDATO

30.05.2023