

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

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 indicerad 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 nedkyllning 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).

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av Belkyra för en pediatrik 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.

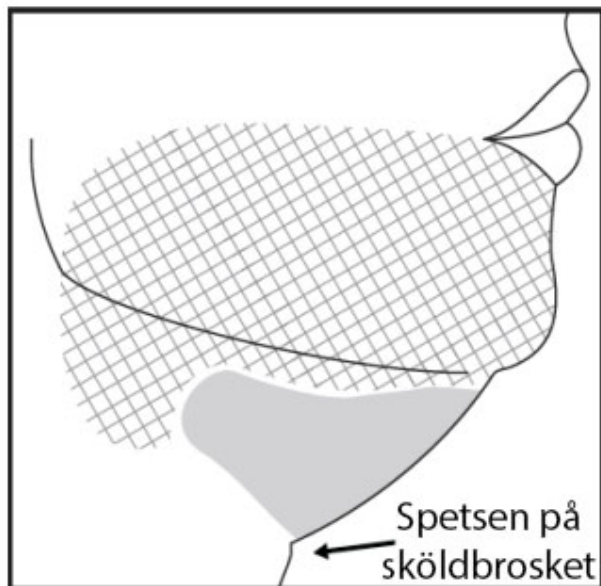
För in nålen vinkelrätt mot huden för att injicera Belkyra.



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

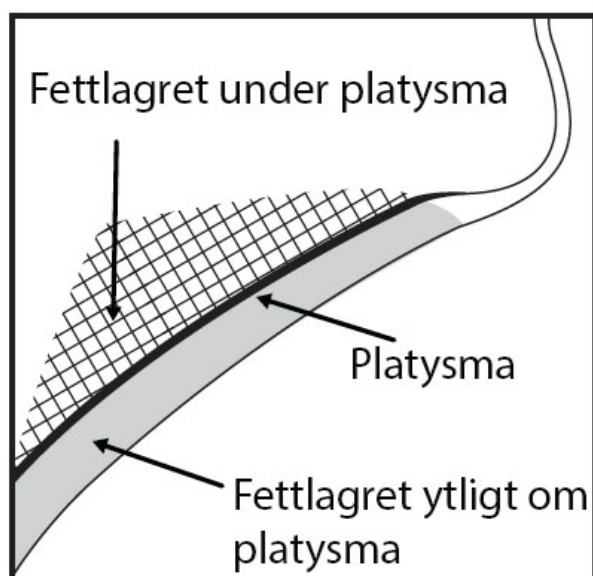
Bild 1. Undvik området kring ramus marginalis mandibularis



-  Behandlingsområde
-  Inga injektioner

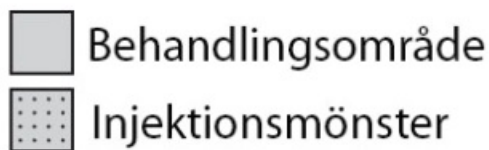
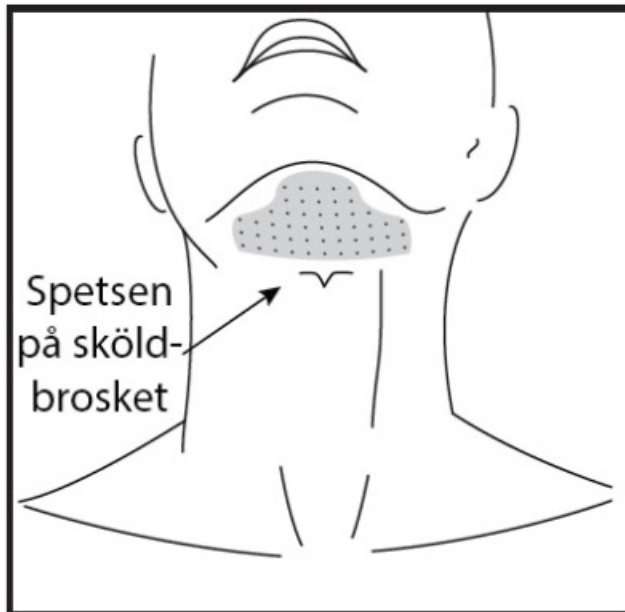
Undvik injektion i platysma. Före varje behandlingstillfälle ska det submentala behandlingsområdet palperas för att kontrollera att det finns tillräckligt mycket submentalt fett, och för att identifiera det subkutana fettet mellan dermis och platysma (fettlagret ytligt om platysma) inom det önskade behandlingsområdet (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 prövningar var nervskadorna tillfälliga och övergående i samtliga fall.

Försiktighet ska iakttas 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 vid injektionsstället har rapporterats, av vilka några inkluderade cellulit och abscess som kräver ytterligare medicinsk behandling. Överväg att vänta med efterföljande behandlingar tills infektionen vid injektionsstället har läkt ut.

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

Undvik injektion i salivkörtlar, tyreoidakörtel, 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/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 kaniner med exponeringar på upp till 1,8 gånger (råttor) och 12 gånger (kaniner) 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 av läkemedlet på ammande barn 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 utifrån 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 medias tinum	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)
Känselförlust 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, känselbortfall, 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 Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

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-prövning 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/cm^2 . 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/m^2 . 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 placebogruppen (tabell 1). Minskningen av submentalt fett bekräftades genom skjutmåttsmätningar.

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 skjutmåttsmätningar.

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

	Studier utförda i EU^a	Studier utförda i Nordamerika^b
--	---	--

Endpoint	Belkyra (n=243)	Placebo (n=238)	Belkyra (n=514)	Placebo (n=508)
1-gradigt läkarsvar (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

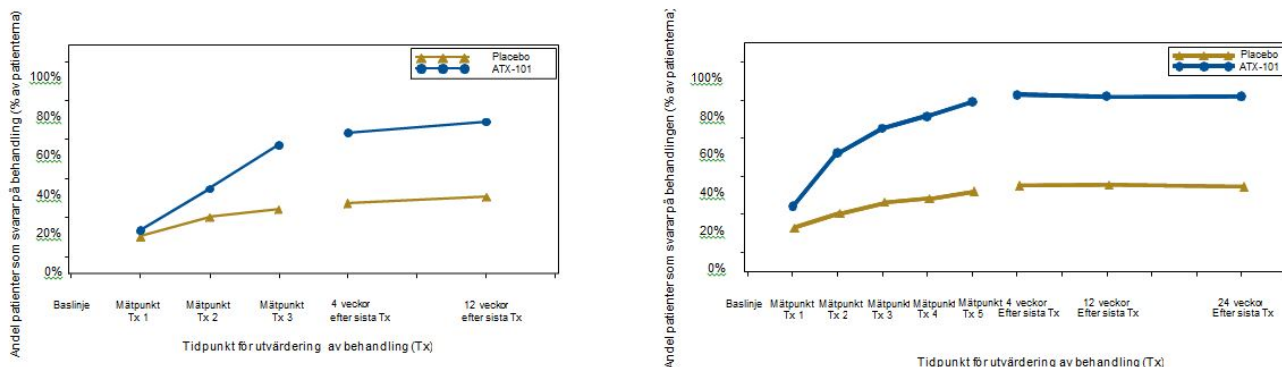
^b Upp till 6 behandlingstillfällen medgavs

^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: Läkares 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 hos vuxna 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 dos 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 feces. Deoxicholsyra från Belkyra ansluter sig till den endogena gallsyramängden och utsöndras tillsammans med den endogena deoxicholsyran. 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 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 iakttas 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 råtta 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 med 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)

6.2 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 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 inch) 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 AB
Box 1523
171 29 Solna
Sverige

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

53380

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 2016-10-05

Förnyat godkännande: 2021-06-29

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-05-24