

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

BELKYRA, 10 mg/ml süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml süstelahust sisaldab 10 mg deoksükoolhapet.
Üks vial sisaldab 20 mg deoksükoolhapet 2 ml lahuses.

INN. *Acidum deoxycholicum*.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Ühes milliliitris on 184 µmol (või 4,23 mg) naatriumi naatriumkloriidist, naatriumhüdrosiidist ja veevabast dinaatriumvesinikfosfaadist.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus (süste).

Läbipaistev värvitu lahus, mis ei sisalda nähtavaid osakesi.

Ravimvormi pH on vesinikkloriidhappe või naatriumhüdrosiidi abil reguleeritud tasemele 8,3 ning osmootne rõhk ühildub bioloogiliste kudede ja vedelike osmolaalsusega tasemel 300 mOsm/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Lõuatsialuse rasvaladestuse ravi mõõduka kuni raske kumeruse või täidluse korral täiskasvanutel, kui lõuatsialuse rasva olemasolu häirib patsienti psühholoogiliselt olulisel määral.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Süstitava kogus ja ravikuuride arv peab olema täpselt määratud konkreetse patsiendi submentaalse rasva jaotuse ning ravieesmärkide alusel.

Igasse süstimiskohta, mis paikneb teisest 1 cm kaugusel, süstitakse 0,2 ml (2 mg). Ühe ravikuuri ajal ei tohi maksimaalne annus ületada 10 ml (100 mg, mis vastab 50 süstile).

Kokku võib teha maksimaalselt kuus ravikuuri. Enamikul patsientidest tekib paranemine kahe kuni nelja ravikuuri järel.

Ravikuuride vahele peaks jääma vähemalt neli nädalat.

Patsiendi mugavuse suurendamiseks süstimise ajal võib tervishoiutöötaja otsuse alusel manustada suukaudseid valuvaigisteid või MSPVA-sid, kasutada toopilist ja/või süstitavat lokaalanesteesi (nt lidokaiin) ja/või jahutada jäägeelikottide abil.

Erirühmad

Neerukahjustus

Annuse kohandamist ei peeta vajalikuks (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Annuse kohandamist ei peeta vajalikuks (vt lõik 5.2).

Eakad (vanuses 65 aastat ja vanemad)

Annuse kohandamist ei peeta vajalikuks. Eakate patsientide ravimisel peab olema ettevaatlik (vt lõik 4.4).

Lapsed

BELKYRA'l puudub asjakohane näidustus kasutamiseks lastel või noorukitel.

Manustamisviis

Ravim on näidustatud ainult subkutaanseks manustamiseks.

BELKYRA't tohivad manustada ainult need arstid, kellel on vastav kvalifikatsioon, kogemused ravimi manustamisega ja teadmised submentaaalse anatoomia kohta. Kui riiklikud juhised lubavad, võivad BELKYRA't manustada kvalifitseeritud tervishoiutöötajad arsti järelevalve all. BELKYRA ohutu ja efektiivne ravi oleneb sobivate patsientide valikust, mis põhineb teadmisel patsiendi varasematest protseduuridest ja patsientide kaela pindmise anatoomia muutumisvõimel. Ettevaatusega tuleb BELKYRA't kasutada patsientidel, kellel on liigne naha lõtvus, väljatungivad kaelanahakiud või teised seisundid, mille puhul submentaaalse rasva vähendamine võib põhjustada soovimatut tulemust.

BELKYRA't tuleb kasutada ainult ühe kuuri ajal ühele patsiendile süsti(de) tegemisel ja ülejäänud kasutamata ravim tuleb nõuetekohaselt ära visata.

BELKYRA't müüakse kasutusvalmis, ühekordselt kasutatavates viaalides. Pöörake viaali enne kasutamist ettevaatlikult mitu korda teistpidi. Ärge lahjendage.

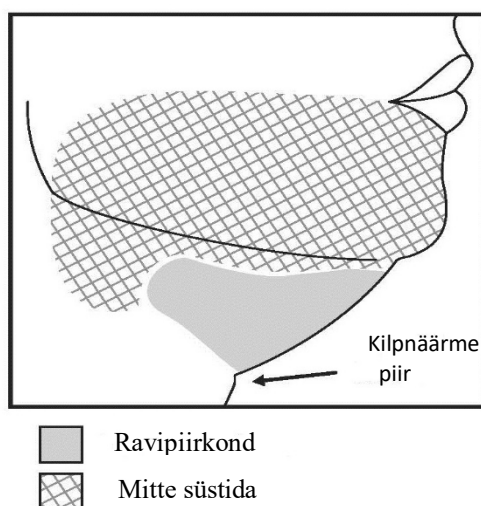
BELKYRA süstimisel sisestage nõel nahapinnaga risti.

Nõela asukoht alalõualuu suhtes on väga oluline, sest see vähendab näonärvi motoorseks haruks oleva alalõualuunärvi kahjustamise ohtu. Närvikahjustus ilmneb asümmeetrilise naeratusena, mida põhjustab alahuule-allarõhuja lihaste halvatus.

Selleks et vältida alalõualuu närvi vigastust:

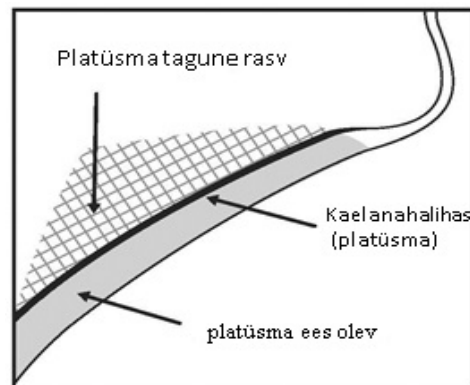
- ärge süstige alalõualuu alumisest servast kõrgemale;
- ärge süstige piirkonda, mis asub alumisest servast (alates alalõualuu nurgast kuni lõuatsini) 1...1,5 cm allpool;
- süstige BELKYRA't ainult submentaaalse rasva ravipiirkonda (vt joonised 1 ja 3).

Joonis 1. Vältige alalõualuu närvi piirkonda



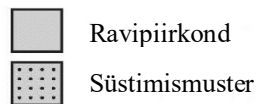
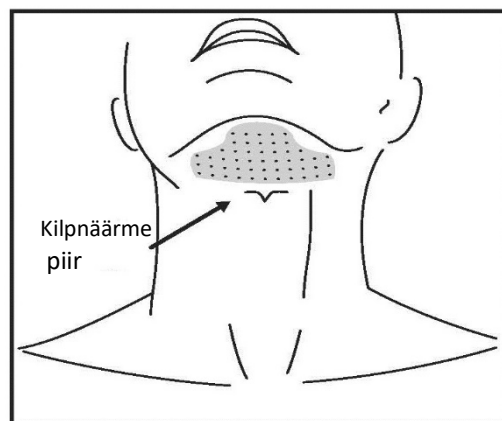
Vältige süstimist kaelanahalihasesse. Enne igat ravikuuri palpeerige submentaalset piirkonda, et tagada submentaalse rasva piisavus ja tuvastada nahaaluse rasva olemasolu pärinaha ja kaelanahalihas vahel (kaelanahalihas-eelne rasv) ravi sihtkohas (joonis 2).

Joonis 2. Kaelanahalihas piirkonna sagitaalne vaade



Piiritlege kavandatud ravipiirkond kirurgilise pliatsi abil ja joonistage süstekohtade märkimiseks 1 cm² suuruste ruutudega süstimisvõrgustik (joonised 2 ja 3).

Joonis 3. Ravipiirkond ja süstimismuster



Ärge süstige BELKYRA't väljaspool määratud piire.

Süstelahust peab enne kasutamist visuaalselt kontrollima. Kasutada võib ainult läbipaistvaid ja värvituid lahuseid, kus ei esine nähtavaid osakesi.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus deoksükoolhappe või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Infektsiooni esinemine ettenähtud süstekohas.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Manustatakse ainult subkutaanselt.

Süstimine eriti tundlikes piirkondades või nende lähedal

Ärge süstige 1...1,5 cm kaugusel eriti tundlikest anotoomilistest struktuuridest.

BELKYRA't ei tohi süstida näonärvi haruks olevasse alalõualuunärvi ega selle lähedale, et vältida võimalikku mootorsete närvide neurapraksiat, mis avaldub asümmeetrilise naeratusena või näolihaste nõrkusena. Kliinilistes uuringutes oli närvide vigastus ajutine ja lahenes kõigil juhtudel.

Hoolikalt tuleks vältida tahtmatut naha- või lihasesisest süstimist. BELKYRA't peaks süstima submentaaalses piirkonnas kaelanahalihase peal asuva nahaaluse rasvkoe poolde sügavusse. Ebaõiged süstimisvõtted, nagu pindmine süstimine, süstimine veresoonte ja süstimine ilma naha märgistamise ruudustikuta, võivad põhjustada nahahaavandite ja nekroosi tekkimist. Süstimise ajal ei tohi nõela nahaalusest rasvkoest välja tõmmata, sest see võib suurendada nahasisese süstimise ohtu ja naha haavandumise ning nekroosi võimalust. Süstekoha haavandi või süstekoha nekroosi tekkimisel ei tohi Belkyra't kunagi uuesti manustada.

Hoolikalt tuleb vältida tahtmatut süstimist otse arterisse või veeni, kuna see võib põhjustada veresoonte kahjustust.

Vältige süstimist süljenäärmetesse, kilpnäärmesse, lümfisõlmedesse ja lihastesse.

BELKYRA ohutust ja efektiivsust kasutamisel väljaspool submentaaalse rasvladestuse piirkonda või soovitatavast suuremate annuste kasutamisel ei ole kindlaks tehtud. BELKYRA't ei tohi kasutada rasvunud ($KMI \geq 30$) või keha düsmorfse häirega patsientidel.

Olemasolevad haigused/ravi ravipiirkonnas või selle lähedal

Enne BELKYRA kasutamist tuleks patsiente uurida submentaaalse kumeruse/täidluse teiste võimalike põhjuste suhtes (nt kilpnäärme suurenemine ja kaela lümfadenopaatia).

Tuleb olla ettevaatlik, kui BELKYRA't manustatakse kavandatava süstekoh(t)a(de)s esineva põletiku või kõvastumise korral või patsientidele, kellel esinevad düsfaagia nähud.

Tuleb olla ettevaatlik, kui BELKYRA't manustatakse patsientidele, kellel on varem submentaaalses piirkonnas tehtud kirurgilist või esteetilist ravi. BELKYRA ohutu manustamise võimalust või soovitud tulemuse saavutamist võivad mõjutada anotoomilise ehituse / piirjoonte muutused või armkoe esinemine.

Eakad

BELKYRA kliinilistes uuringutes ei osalenud piisaval hulgal patsiente vanuses üle 65 eluaasta, et selgitada välja, kas nende patsientide puhul erinevad ravivastused nooremate patsientide ravivastustest. Seetõttu peab nende patsientide puhul olema ettevaatlik.

Piiratud naatriumisisaldusega dieet

See ravimpreparaat sisaldab 184 μmol (või 4,23 mg) naatriumi 1 ml kohta. Seda tuleb arvestada piiratud naatriumisisaldusega dieedil olevate patsientide puhul.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole BELKYRA puhul uuritud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Reproduktiiviuuringud on tehtud rottidel ja küülikutel, kellele manustati inimesele soovitatud maksimaalsest annusest 1,8 (rotid) ja 12 (küülikud) korda suuremaid annuseid. Kuigi need katsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele, täheldati ebaselge leiuna küülikutel embrüo-loote toksilisuse uuringus kopsu vahesagara puudumist (vt lõik 5.3).

Rasedate kohta ei ole piisavaid ja hästi kontrollitud uuringuid tehtud. Ettevaatusena on parem vältida BELKYRA kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

Deoksükoolhappe esinemise kohta inimese rinnapiimas, ravimi toime kohta rinnapiima saanud imikutele või ravimi toime kohta rinnapiima tootmisele andmed puuduvad. Kuna imetavate emadega pole uuringuid tehtud, peab BELKYRA manustamisel imetavatele naistele olema ettevaatlik.

Fertiilsus

Kliinilised andmed fertiilsuse kohta puuduvad.

BELKYRA ei mõjutanud isaste ja emaste rottide üldist sigimisvõimet ega fertiilsust, kasutades annuseid kuni 50 mg/kg, mis on vastavalt ligikaudu 5- ja 3-kordne ekspositsioon inimese soovitusliku maksimaalse annuse suhtes (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuritud.

4.8 Kõrvaltoimed

Allpool esitatud tabelis kirjeldatud andmed kajastavad soovimatuid toimeid, millest on teatatud BELKYRA'ga ravitud patsientidel, keda uuriti kliinilistes uuringutes, kus hinnati BELKYRA kasutamist submantaalse rasva ravis või patsientidel, keda on hinnatud turuletulekujärgsel perioodil.

Järgnevaid kõrvaltoimeid on täheldatud kliinilistes uuringutes järgmiste esinemissagedustega:

- väga sage ($\geq 1/10$);
- sage ($\geq 1/100$ kuni $<1/10$);
- aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $<1/100$);
- harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $<1/1000$);
- väga harv ($<1/10\ 000$);
- teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

<u>Organsüsteem</u>	<u>Esinemissagedus</u>	<u>Kõrvaltoime</u>
Närvisüsteemi häired	sage	peavalu
	aeg-ajalt	düsgeusia
	teadmata	suuõõne hüpoesteesia, suuõõne paresteesia
Respiratoorsed, rindkere ja mediastinumide häired	aeg-ajalt	düsfoonia
Seedetrakti häired	sage	düsfaagia, iiveldus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	sage	naha pinguldumine
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	väga sage	süstekohas: valu, ödeem, tursed, anesteesia, sõlmed, hematoom, paresteesia, kõvastumine, erüteem, sügelus
	sage	süstekohas: hemorraagia, ebamugavustunne, soojus, värvimuutused
	aeg-ajalt	süstekohas: alopeetsia, urtikaaria, haavand, ülilitundlikkus

	teadmata	süstekohas: hüpoesteesia, nekroos*, arteri nekroos
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	sage	närvikahjustus süstekohas
	teadmata	veresoone vigastus tahtmatust intravaskulaarsest süstest

*Seoses süstekoha nekroosiga esines kõrvaltoimetena rasvkoe nekroosi, nekroosi, nahanekroosi ja pehmete kudede nekroosi. Need nähud tekkisid ravitava piirkonna ümbruses, kahjustatud alal suurusega 0,5 cm kuni 3 cm. Harvadel juhtudel oli kahjustatud kogu lõuatsialune piirkond.

Üldiselt kadusid kõrvaltoimed ravikuuri jooksul. Järgnevas tabelis on toodud kõrvaltoimed, mis keetsid kauem kui 4-nädalased süstekuurid ja mis pärinevad nelja 3-faasi uuringute (N=758) tulemustest BELKYRA'ga ravitud patsientidel.

Kõrvaltoimed	BELKYRA	Keskmine kadumise aeg ^a (vahemik)
Süstekoha närvikahjustus	3,6%	53 päeva (1...334 päeva)
Süstekoha induratsioon	23,4%	41 päeva (1...292 päeva)
Süstekoha sõlm	12,0%	48 päeva (1...322 päeva)
Süstekoha valu	74,1%	12 päeva (1...333 päeva)
Süstekoha sensoorsed sümptomid	66,4%	46 päeva (1...349 päeva)
Süstekoha anesteesia	61,6%	50 päeva (1...349 päeva)
Süstekoha paresteesia	11,3%	27 päeva (1...297 päeva)
Süstekoha turse	78,6%	15 päeva (1...218 päeva)
Düsfaagia	1,5%	22 päeva (1...142 päeva)

^a: Puudutab ainult BELKYRA gruppi

Kliinilistes uuringutes teatati, et mõned paiksed reaktsioonid, nagu induratsioon, sõlm, anesteesia, valu ja turse süstekohas, ning motoorne närvikahjustus süstekohal, ei paranenud kliiniliste uuringute kestuse jooksul.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

BELKYRA üleannustamisest inimestel ei ole teatatud.

BELKYRA süstimisel suurendatud annustes või väiksema süstidevahelise kauguse korral võib oodata suurenenud riski paiksete kõrvaltoimete tekkeks. Kliinilistes uuringutes esines ravipiirkonnaväliseid või süsteemseid kõrvaltoimeid harva, kui kasutati annuseid kuni 200 mg.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised dermatoloogilised preparaadid, ATC-kood: D11AX24.

Toimemehhanism

Deoksükoolhape on tsütolüütiline ravim, mis subkutaansesse rasvakihti süstituna lagundab adipotsüütide rakumembraane. Adipotsüütide lagunemine tekitab koereaktsiooni, mille käigus ilmuvad piirkonda makrofaagid, et eemaldada sealt rakujäätid ja lipiidid, mis seejärel kõrvaldatakse loomulike

protsesside kaudu. Seejärel ilmuvad piirkonda fibroblastid ja toimub fibroossete vaheseinte paksenemine, põhjustades kogu kollageeni hulga suurenemist (st neokollageneesi).

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Neljas 3. faasi randomiseeritud mitmekeskuselises topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus (kaks identset uuringut toimusid Euroopa Liidus [EL] ja kaks identset uuringut Põhja-Ameerikas) uuriti BELKYRA't submentaalse rasvaga seotud kumeruse või täidluse ravis ja hinnati sellega seotud psühholoogilist mõju. Kõigis uuringutes mõõdeti esmaseid tulemusnäitajaid 12 nädalat pärast viimast ravikuuri. Kõik 3. faasi uuringud vastasid esmastele efektiivsuse tulemusnäitajatele ning näitasid psühholoogilise mõju paranemist võrreldes platseeboga.

Uuringutesse registreeriti täiskasvanuid (vanuses 19...65), kellel arsti ja uuritava enda hinnangul esines submentaalse rasvaga (*submental fat*, SMF) seotud mõõdukas või raske kumerus või täidlus (st 2. või 3. aste 5-punktilisel skaalal, kus 0 = puudub, 4 = äärmiselt raske). Patsiendid said kuni 4 ravikuuri EL-i uuringutes ja kuni 6 ravikuuri Põhja-Ameerika uuringutes, kus kasutati BELKYRA't (N = 757 kõigis neljas uuringus) või platseebot (N = 746) 28-päevase intervalliga. Ravi lõpetati soovitud tulemuse saavutamisel. Süstimismaht oli 0,2 ml süstekoha kohta, kusjuures süstide vahekaugus oli 1 cm, mida saab väljendada ka 2 mg/cm² annusena piirkonna kohta. Iga ravikuuri ajal oli lubatud maksimaalne annus 100 mg (10 ml) kogu raviala kohta.

Keskmine vanus oli EL-is tehtud uuringutes 46 aastat ja keskmine KMI oli 26. Enamik patsiente olid naised (75%) ja valged (94%). Algtasemel oli 68%-l patsientidest arsti hinnangul mõõdukas submentaalse rasva hulk ja 32%-l oli raske submentaalne rasvaladestus. Põhja-Ameerikas tehtud uuringutes oli keskmine vanus 49 aastat ja keskmine KMI oli 29 kg/m². Enamik patsiente olid naised (85%) ja valged (87%). Algtasemel oli 51% patsientidest arsti hinnangul mõõdukas submentaalse rasva hulk ja 49% oli raske submentaalne rasvaladestus.

EL-i uuringutes olid täiendavad esmased efektiivsuse tulemusnäitajad arsti hinnang submentaalse rasvaladestuse kohta (*clinician-reported ratings of SMF*, CR-SMFRS) ja patsiendi rahuloluhinnang (patsiendi enesehinnangu hindamisskaala, *Subject Self Rating Scale*, [SSRS]). Samuti hinnati patsiendi enesehinnangut submentaalse rasvaladestuse kohta (*patient-reported rating of SMF*, PR-SMFRS). SMF-i psühholoogilist mõju hinnati mitme mõõdiku abil, sealhulgas Derrifordi näoilme skaala-24 (*Derriford Appearance Scale-24*, DAS-24), kehakuvandiga seotud elukvaliteedi uuring (*Body Image Quality of Life Inventory*, BIQLI) ja patsiendi enesehinnanguskaala submentaalse rasvaladestuse mõju kohta (*Patient Reported-Submental Fat Impact Scale*, PR-SMFIS), mis on kuueosaline küsimustik (õnnetunde, muretsemise, enesekindluse, häbi, vanemana väljanägemise või ülekaalulisuse hindamine). Sagedamini täheldati statistiliselt olulisi paranemisi arsti ja patsiendi hinnangutes SMF-i kohta, patsiendi rahulolus ja SMF-i psühholoogilise mõju vähenemises BELKYRA-rühmas võrreldes platseeborühmaga (tabel 1). Submentaalse rasvakihi vähenemist kinnitati paksusmõõduri abil.

Põhja-Ameerikas tehtud uuringutes põhinesid täiendavad esmased efektiivsuse tulemusnäitajad submentaalse kumeruse või täidluse vähemalt kaheastmelisel ja vähemalt üheastmelisel vähenemisel, mida hinnati 12 nädalat pärast viimast ravikuuri tehtud arsti (CR-SMFRS) ja patsiendi submentaalse rasva enesehinnangu (PR-SMFRS) skooride liitmise alusel. SMF-i psühholoogilist mõju hinnati sama kuuepunktilise küsimustiku abil, mida kasutati ka EL-i uuringutes. Lisaks hinnati patsientide alarühmas (N = 449, kõigis uuringutes kokku) submentaalse rasva mahu muutumist magnetresonantstomograafia (MRT) abil. Submentaalse rasva mahu vähenemist kinnitati MRT ja paksusmõõduri abil.

Tabelis 1 on esitatud arsti hinnangu (CR-SMFRS), patsiendi rahulolu vastuste (SSRS) ja psühholoogilise mõju (PR-SMFIS) üheastmelised paranemised, mida mõõdeti kõigis neljas 3. faasi uuringus. Joonisel 4 on näidatud ravitulemused, mis põhinevad iga uuringuviisi ajal arsti hinnatud SMF-väärtustel.

Tabel 1. Arsti ja patsiendi hinnangud SMF-i, rahulolu ja psühholoogilise mõju kohta 12 nädalat pärast viimast ravikuuri

Tulemusnäitaja	EL-is tehtud uuringud ^a		Põhja-Ameerikas tehtud uuringud ^b	
	BELKYRA (N=243)	Platseebo (N=238)	BELKYRA (N=514)	Platseebo (N=508)
1. astme arsti hinnang (CR-SMFRS) ^c	63,8%	28,6%	78,5%	35,3%
1. astme patsiendi hinnang (PR-SMFRS) ^c	63,1%	34,3%	80,3%	38,1%
Patsiendi rahulolu vastus (SSRS) ^d	65,4%	29%	69,1%	30,5%
Psühholoogilise mõju (PR-SMFIS) keskmise paranemise osakaal võrreldes algtasemega ^e	44,6%	18,0%	48,6%	17,3%

^a Lubatud kuni 4 ravikuuri

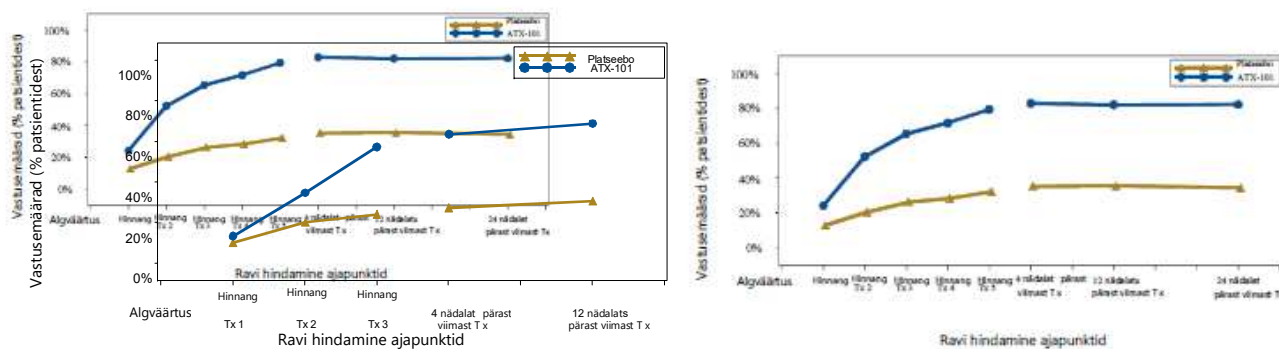
^b Lubatud kuni 6 ravikuuri

^c SMF-i vähemalt 1. astme vähenemine arsti registreeritud hinnangutes (CR-SMFRS) 12 nädalat pärast viimast ravikuuri

^d Patsientide SSRS hinnangud „väga rahul”, „rahul” või „veidi rahul” 12 nädalat pärast viimast ravikuuri

^e Keskmise paranemise osakaal võrreldes algtasemega, mis on arvatud PR-SMFIS keskmise muutuse väärtuse (alates algtasemest) jagamisel algtaseme keskmise väärtusega

Joonis 4. Arsti SMF-hinnangu (CR-SMFRS) 1. astme vastusemäärad igal uuringuviisil, kogutud andmed EL-i (vasakpoolne paneel) ja Põhja-Ameerika uuringutest



* $p < 0,001$ iga ajapunkti kohta, BELKYRA võrreldes platseeboga

Hoolimata sellest, et enamikul patsientidel esines SMF-i mahu vähenemine, vastavalt 90% ja 92% EL-i ja USA/Kanada uuringu patsientidel, ei leitud neil võrreldes platseeboga muutusi (68,9% ja 70,5%) ega paranemist (21,6% ja 22,9%) naha lõtvusskooris 12 nädalat pärast viimast ravikuuri.

BELKYRA-ravi järel hinnati pikaajalist ohutust ja ravitulemuse püsimist. Osa esmalt BELKYRA-ravile vastanutest osalesid jätku-uuringutes, kus täheldati ravitulemuse püsimist kuni 5 aasta jooksul.

Lapsed

BELKYRA kasutamine ei ole alla 18-aastastel isikutel soovitatav.

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada BELKYRA'ga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta lõuatsialuse rasvaladestuse ravis mõõduka kuni raske kumeruse

või täidluse korral, kui lõuatsialuse rasva olemasolu häirib patsienti psühholoogiliselt (teavet lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Endogeense deoksükoolhappe sisaldus vereplasmas on igal inimesel ja inimeste vahel väga erinev. Seejuures suurem osa sellest sekundaarsest sapphappest on seotud enterohepaatilise tsirkulatsioonisüsteemiga.

BELKYRA ravi ajal manustatud eksogeense deoksükoolhappe farmakokineetikat võrreldi selle endogeense aine farmakokineetikaga.

Imendumine

BELKYRA's sisalduv deoksükoolhappe imendub kiiresti pärast subkutaanset süstet. Pärast BELKYRA maksimaalse soovitusliku annuse (100 mg) ühekordset manustamist leiti maksimaalsed plasmakontsentratsioonid (keskmine C_{max}) keskmiselt 6 minuti jooksul (t_{max}) pärast süstet. Keskmine C_{max} väärtus oli 1036 ng/ml ja see oli 2,3 korda kõrgem C_{max} väärtustest, mis leiti 24-tunnise endogeense perioodi algtasemel, kui BELKYRA't organismis ei olnud. BELKYRA maksimaalse soovitusliku ühekordse annuse (100 mg) korral oli deoksükoolhappe ekspositsioon ($AUC_{0...24}$) endogeenselt ekspositsioonist alla kahe korra kõrgem. Plasma $AUC_{0...24}$ suurenes vastavalt annusele kuni annuseni 100 mg. Deoksükoolhappe ravijärgsed plasmakontsentratsioonid pöördusid endogeensesse vahemikku 24 tunni jooksul. Ettenähtud ravisageduse korral eeldatavasti akumulereerumist ei toimu.

Jaotumine

Jaoturuumala hinnati 193 liitrile ja see on annusest sõltumatu annuseni kuni 100 mg. Deoksükoolhappe seondub peamiselt plasmavalkudega (98%).

Eritumine

Endoogeenne deoksükoolhappe on kolesterooli ainevahetuse produkt ja eritatakse muutumatul kujul väljaheitega. BELKYRA's sisalduv deoksükoolhappe ühineb endoogeensete sapphapetega ja eritatakse koos endoogeenne deoksükoolhappetega. Deoksükoolhappe viiakse maksa transportvalkude abil verest sappi ilma olulise ainevahetusega.

Deoksükoolhappe ei ole *in vitro* tingimustes ensüümide CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ja 3A4 inhibiitor. Deoksükoolhappe ei indutseerinud ensüüme CYP1A, 2B6 ja 3A kliinilisel tasemel.

Deoksükoolhappe ei ole *in vitro* tingimustes transporterite BSEP, MRP2, MRP4, MDR1, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP2B1 ja ASBT inhibiitor. Deoksükoolhappe inhibeeris *in vitro* NTCP ensüümi IC50 abil tasemel 2,14 μ M.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole BELKYRA toimet uuritud. Sapphapped, sealhulgas deoksükoolhappe, erituvad uriini kaudu tähtsusetus koguses ja seetõttu ei mõjuta neerukahjustus tõenäoliselt deoksükoolhappe farmakokineetikat.

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei ole BELKYRA toimet uuritud. Maksakahjustus ei mõjuta tõenäoliselt BELKYRA süstist tuleneva deoksükoolhappe farmakokineetikat, kui võtta arvesse vahelduvat annuse manustamise sagedust, väikese annuse manustamist, mis moodustab ligikaudu 3% kogu sapphapete kogusest, ning väga kõikevat endoogeenne deoksükoolhappe taset.

Eakad

Annuse kohandamist ei peeta vajalikuks. Eakate patsientide ravimisel peab olema ettevaatlik (vt lõik 4.4).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ning reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Kantserogeensus

Korduvtoksilisuse uuringutes, mis kestsid rottidel kuni 6 kuud ja koertel kuni 9 kuud, ei leitud BELKYRA subkutaansel manustamisel lokaalseid ega süsteemseid preneoplastilisi mõjusid. Nendes uuringutes ületati maksimaalset ettenähtud kliinilist annust rottidel ja koertel vastavalt 2,5 kuni 12,5 korda (lähtudes milligrammidest süstekoha kohta) ning 2 kuni 3 korda (lähtudes kvantifitseeritud süsteemsest eksoptsioonist). Lisaks tehti BELKYRA süste kaks korda kuus kuni 13 koguannuseni rottidele ja 20 koguannuseni koertele võrreldes maksimaalse ettenähtud kliinilise süstitamisrežiimiga kuni 6 ravikuuri ühes kuus. BELKYRA'ga ei ole kantserogeensusu uuringuid tehtud.

Genotoksilisus

BELKYRA oli standardsetes genotoksilisuse *in vitro* (mikroobide pöördmutatsiooni test ja kromosoomide aberratsiooni analüüs) ja *in vivo* (mikrotoomade katse) kompleksuuringutel negatiivne.

Arengutoksilisus

Küülikutel täheldati ebaselge leiuna embrüo-loote toksilisuse uuringus kopsu vahesagara puudumist. Leiud sagenesid oluliselt 30 mg/kg rühmas, kuid leiud ilmsid ka kõige väiksemate kontsentratsioonide (10 mg/kg) korral. See annus oli seotud emasloomade lokaalse toksilisusega. Selle lei kliiniline olulisus on ebaselge.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Süstevesi
Naatriumkloriid
Naatriumhüdrosiid (lahustamiseks ja pH reguleerimiseks)
Veevaba dinaatriumvesinikfosfaat
Vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks)

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

30 kuud.

Toode tuleb kohe ära kasutada, kui viaali kork on läbistatud.

Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja –tingimuste eest kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi esmast avamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Süstelahus viaalis (I tüüpi klaas), suletud korgiga (kloorbutüülkummi) ja eemaldatava kattega (polüpropüleen) ümbrisega (alumiinium).

Ühes karbis on 4 viaali. Üks viaal sisaldab 2 ml süstelahust.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Üks viaal on ette nähtud kasutamiseks ainult ühel patsiendil. Pärast kasutamist visake kasutamata jäänud ravim ära.

BELKYRA tuleb süstimiseks järgmiselt ette valmistada:

1. Eemaldage viaali kork ja puhastage viaali läbitorgatav kork antiseptiliselt. Kui viaal, ümbris või eemaldatav kork on kahjustatud, ärge kasutage seda.
2. Kinnitage suure läbimõõduga steriilne nõel steriilsele ühekordseks kasutamiseks mõeldud 1 ml süstlale.
3. Sisestage suure läbimõõduga steriilne nõel viaali korki ja tõmmake 1 ml BELKYRA't 1 ml süstlasse.
4. Asendage suure läbimõõduga nõel 30-gabariidise (või väiksema) 1,27 cm nõelaga. Väljutage kõik õhumullid süstlatorust enne toote süstimist nahaalusesse rasva.
5. Viaali ülejäänud sisust tühjendamiseks korrake samme 3 ja 4.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

914216

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 13.09.2016.

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

juuni 2020