

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kybella® 10 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält 10 mg Deoxycholsäure.
Jede Durchstechflasche enthält 20 mg Deoxycholsäure in 2 ml Lösung.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jeder ml Lösung enthält 184 µmol (bzw. 4,23 mg) Natrium aus Natriumchlorid, Natriumhydroxid und Dinatriumhydrogenphosphat.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion).

Eine klare, farblose Lösung ohne sichtbare Partikel.

Die Injektionslösung wird mit Salzsäure oder Natriumhydroxid auf den pH-Wert 8,3 eingestellt. Ihre Tonizität ist vergleichbar mit der Tonizität von biologischem Gewebe und von Flüssigkeiten bei einer Osmolalität von 300 mOsm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Kybella wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von mittlerer bis schwerer Wölbung oder Fülle aufgrund von submentalem Fett, wenn vorhandenes submentales Fett eine erhebliche psychologische Belastung für den Patienten darstellt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Das zu injizierende Gesamtvolumen und die Anzahl der Behandlungssitzungen muss sich nach dem submentalem Fettanteil und den Behandlungszielen des jeweiligen Patienten richten.

Injektion von 0,2 ml (2 mg) pro Injektionsstelle im Abstand von 1 cm. Die maximale Dosis von 10 ml (100 mg, entspricht 50 Injektionen) darf innerhalb von einer Behandlungssitzung nicht überschritten werden.

Maximal 6 Behandlungssitzungen können durchgeführt werden. Die meisten Patienten nehmen nach 2 bis 4 Behandlungssitzungen eine Verbesserung wahr.

Die einzelnen Behandlungssitzungen müssen mindestens 4 Wochen auseinanderliegen.

Um den Behandlungskomfort für den Patienten zu erhöhen, kann der behandelnde Arzt nach eigenem Ermessen orale Analgetika oder NSAR (Nicht-steroidale Antirheumatika), topische und/oder injizierbare Lokalanästhetika (z. B. Lidocain) verabreichen und/oder die Injektionsstelle mit Kaltkompressen kühlen.

Besondere Patientengruppen
Nierenfunktionsstörung

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten (ab 65 Jahren)

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. Das Arzneimittel darf bei älteren Patienten nur mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Kybella bei Kindern oder Jugendlichen.

Art der Anwendung

Das Produkt ist ausschließlich zur subkutanen Verabreichung indiziert.

Kybella darf nur von Ärzten mit geeigneter Qualifikation, Behandlungserfahrung und Fachkenntnissen der submentalen Anatomie verabreicht werden. Die sichere und wirksame Anwendung von Kybella hängt von der Auswahl der geeigneten Patienten ab, welche die Kenntnis der Patientenanamnese bezüglich früherer chirurgischer Eingriffe und deren Potenzial, die oberflächliche zervikale Anatomie zu verändern, einschließt. Bei Patienten mit sehr schlaffer Haut, hervorstehenden Platysmabändern oder anderen Gegebenheiten, aufgrund derer die Reduzierung von submentalem Fett zu einem unerwünschten Ergebnis führen könnte, muss die Verabreichung von Kybella sorgfältig geprüft werden.

Kybella darf nur für eine Behandlung bei einem Patienten verwendet werden. Nicht verwendete Lösung ist fachgerecht zu entsorgen.

Kybella ist in einer gebrauchsfertigen Durchstechflasche zum Einmalgebrauch erhältlich. Die Durchstechflasche vor Gebrauch mehrmals vorsichtig umdrehen. Nicht verdünnen.

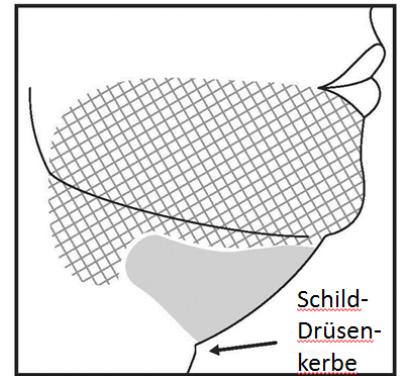
Zur Injektion von Kybella die Nadel senkrecht in die Haut einführen.

Die Nadelplatzierung ist im Hinblick auf die Mandibula sehr wichtig, um das Risiko einer Schädigung des marginalen Mandibularnervs, eines motorischen Asts des Gesichtsnervs, zu verringern. Eine Verletzung des Nervs ist durch ein asymmetrisches Lächeln aufgrund einer Parese der Lippenmuskulatur (Musculus depressor labii inferioris) zu erkennen.

Zur Vermeidung einer Verletzung des marginalen Mandibularnervs:

- Nicht oberhalb des inferioren Rands der Mandibula injizieren.
- Nicht innerhalb eines Bereichs injizieren, der durch eine 1–1,5 cm lange Linie unterhalb des inferioren Rands definiert ist (vom Winkel der Mandibula bis zum Kinn).
- Kybella nur innerhalb des zur Behandlung von submentalem Fett vorgesehenen Bereichs injizieren (siehe Abbildungen 1 und 3).

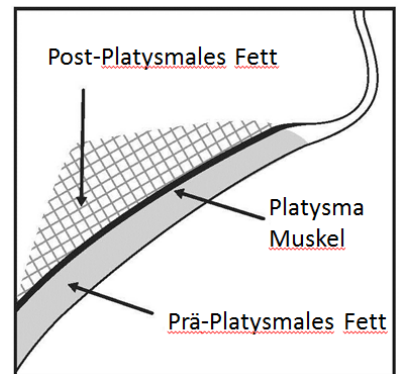
Abbildung 1. Vermeidung des Bereichs des marginalen Mandibularnervs



■ Behandlungsbereich
▨ Keine Injektionen

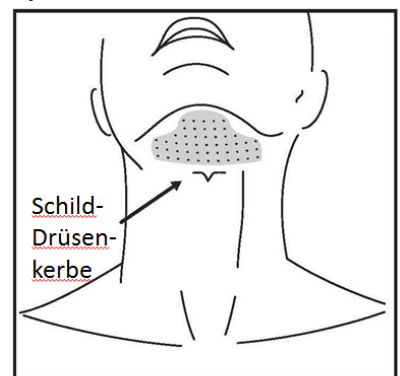
Nicht in das Platysma injizieren. Vor jeder Behandlungssitzung die Submentalregion abtasten, um sicherzustellen, dass ausreichend submentales Fett vorhanden ist, und um subkutanes Fett zwischen Dermis und Platysma (präplatysmales Fett) im vorgesehenen Behandlungsbereich zu identifizieren (Abbildung 2).

Abbildung 2. Sagittalansicht des Platysma-Bereichs



Mit einem chirurgischen Markierungsstift den Umriss des geplanten Behandlungsbereichs einzeichnen und die Injektionsstellen mithilfe eines 1-cm²-Injektionsrasters markieren (Abbildungen 2 und 3).

Abbildung 3. Behandlungsbereich und Injektionsmuster



■ Behandlungsbereich
▨ Injektionsraster

Kybella nicht außerhalb der definierten Parameter injizieren.

Die Injektionslösung muss vor der Verwendung einer Sichtprüfung unterzogen werden. Nur klare, farblose Lösungen ohne sichtbare Partikel dürfen verwendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Deoxycholsäure oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Vorliegen einer Infektion an den geplanten Injektionsstellen

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Darf nur subkutan verabreicht werden.

Injektionen in oder nahe vulnerabler Regionen

Nicht innerhalb oder im Abstand von 1 bis 1,5 cm von vulnerablen anatomischen Strukturen injizieren.

Kybella darf nicht in den oder in unmittelbarer Nähe des marginalen Mandibularasts des Gesichtsnervs injiziert werden, um das Risiko einer möglichen motorischen Neura- praxie zu verhindern, die durch ein asymmetrisches Lächeln oder eine Gesichtsmuskelschwäche zu erkennen ist. In den klinischen Studien wurden vorübergehende Nervenschädigungen beobachtet, die sich vollständig zurückbildeten.

Es ist darauf zu achten, dass Kybella nicht versehentlich intradermal oder intramuskulär injiziert wird. Kybella ist mittig in das subkutane Fettgewebe zwischen Dermis und Platysma im submentalen Bereich zu injizieren. Ungeeignete Injektionstechniken, wie z. B. oberflächliche Injektionen, Injektionen in Blutgefäße und Injektionen ohne vorherige Markierung der Injektionsstellen, können zu Hautulzerationen und Nekrosen führen. Während der Injektion darf die Nadel nicht aus dem subkutanen Fett herausgezogen werden, da dies das Risiko einer intradermalen Exposition und potenzieller Hautulzerationen und Nekrosen erhöhen könnte. Kybella darf nie wieder verabreicht werden, wenn Ulzerationen an der Injektionsstelle oder Nekrosen an der Injektionsstelle auftreten.

Es ist darauf zu achten, dass Kybella nicht versehentlich direkt in eine Arterie oder eine Vene injiziert wird, da dies Gefäßverletzungen verursachen kann.

Nicht in Speicheldrüsen, Schilddrüse, Lymphknoten und Muskeln injizieren.

Die sichere und wirksame Anwendung von Kybella außerhalb des Bereichs des submentalen Fetts oder in höheren als empfohlenen Dosen wurde nicht untersucht. Kybella darf nicht bei adipösen Patienten (BMI \geq 30) oder bei Patienten mit Dysmorphophobie angewendet werden.

Vorerkrankungen/frühere Behandlungen im oder nahe des Behandlungsbereichs

Vor der Anwendung von Kybella müssen andere mögliche Ursachen für die submentale Konvexität/Fülle (z. B. Thyromegalie und zervikale Lymphadenopathie) ausgeschlossen werden.

Bei Entzündungen oder Indurationen an der/ den vorgesehenen Injektionsstelle(n) oder bei Patienten mit Symptomen einer Dysphagie ist Kybella mit Vorsicht anzuwenden.

Bei Patienten, bei denen im submentalen Bereich bereits eine chirurgische oder ästhetische Behandlung durchgeführt wurde, ist Kybella mit Vorsicht anzuwenden. Veränderungen der Anatomie/Leitstrukturen oder vorhandenes Narbengewebe können die sichere Anwendung von Kybella und die Erzielung des gewünschten Ergebnisses beeinträchtigen.

Ältere Patienten

In den klinischen Studien von Kybella war die Zahl der teilnehmenden Patienten ab 65 Jahren zu gering, um beurteilen zu können, ob die Patienten genauso auf Kybella ansprechen wie jüngere Patienten. Daher ist Kybella bei diesen Patienten mit Vorsicht anzuwenden.

Natriumarme Diät

Das Arzneimittel enthält 184 μ mol (oder 4,23 mg) Natrium pro ml. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarter) Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Kybella durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es wurden Reproduktionsstudien an Ratten und Kaninchen mit Verabreichung einer bis zu 1,8-fachen Dosis (Ratten) bzw. 12-fachen Dosis (Kaninchen) der für Menschen empfohlenen Maximaldosis durchgeführt. Zwar ließen sich keine direkten oder indirekten schädlichen Auswirkungen bezüglich der Reproduktionstoxizität nachweisen, die Untersuchung zur embryonalen und fetalen Toxizität wies jedoch bei Kaninchen uneindeutige Befunde von fehlenden mittleren Lungenlappen auf (siehe Abschnitt 5.3).

Es wurden keine angemessenen und gut kontrollierten Studien mit Schwangeren durchgeführt. Daher ist Kybella während der Schwangerschaft vorsorglich nicht anzuwenden.

Stillzeit

Es liegen keine Daten über das Vorhandensein von Deoxycholsäure in der Muttermilch, über Auswirkungen des Arzneimittels auf den gestillten Säugling oder über die Auswirkungen des Arzneimittels auf die Milchproduktion vor. Da keine Studien mit stillenden Müttern durchgeführt wurden, ist Kybella bei stillenden Müttern mit Vorsicht anzuwenden.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zur Fertilität vor.

Bei männlichen und weiblichen Ratten hatte die Verabreichung von Kybella in Dosen von bis zu 50 mg/kg keinen Einfluss auf die Fertilität und allgemeine Reproduktionsfähigkeit. Diese Dosis entspricht etwa einer 5- bis

3-fach höheren Dosierung als die für Menschen empfohlene Maximaldosis (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu Auswirkungen auf die Fähigkeit, Fahrzeuge zu lenken und Maschinen zu bedienen, durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

In der folgenden Tabelle sind Nebenwirkungen aufgeführt, die bei mit Kybella behandelten Patienten berichtet wurden. Sie wurden im Rahmen von klinischen Studien zur Beurteilung der Anwendung von Kybella bei der Behandlung von submentalem Fett berichtet oder für Patienten, die nach der Marktzulassung untersucht wurden. Die folgenden Nebenwirkungen sind in klinischen Studien mit der angegebenen Häufigkeit aufgetreten:

- Sehr häufig (\geq 1/10)
- Häufig (\geq 1/100, $<$ 1/10)
- Gelegentlich (\geq 1/1.000, $<$ 1/100)
- Selten (\geq 1/10.000, $<$ 1/1.000)
- Sehr selten ($<$ 1/10.000)
- Nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle oben auf Seite 3

Insgesamt klang die Mehrzahl der Nebenwirkungen innerhalb des Behandlungsintervalls ab. In der folgenden Tabelle sind Nebenwirkungen aufgeführt, die gemäß den Ergebnissen aus den vier Phase-3-Studien (N = 758) bei mit Kybella behandelten Patienten über die Injektionsintervalle von 4 Wochen hinweg andauerten.

Siehe Tabelle unten auf Seite 3

Gemäß den Angaben aus den klinischen Studien klangen einige der lokalen Reaktionen, wie Induration, Knötchen, Empfindungslosigkeit, Schmerzen und Schwellungen an der Injektionsstelle und motorische Nervenverletzungen an der Injektionsstelle nicht innerhalb der Dauer der klinischen Studien ab.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Berichte über eine Überdosierung von Kybella bei Patienten vor.

Die Injektion von Kybella in einer höheren Menge oder in einem geringeren Zeitabstand kann das Risiko für lokale Nebenwirkungen erhöhen. Nebenwirkungen in nicht behan-

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerz
	Gelegentlich	Dysgeusie
	Nicht bekannt	Orale Hypästhesie, orale Parästhesie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Dysphonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Dysphagie, Übelkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Spannen der Haut
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Injektionsstelle: Schmerzen, Ödem, Schwellung, Empfindungslosigkeit, Knötchen, Hämatom, Parästhesie, Induration, Erythem, Pruritus.
	Häufig	Injektionsstelle: Blutung, Missempfinden, Wärmegefühl, Verfärbung.
	Gelegentlich	Injektionsstelle: Alopezie, Urticaria, Ulkus, Überempfindlichkeit.
	Nicht bekannt	Hypästhesie an der Injektionsstelle, Nekrose an der Injektionsstelle*, Arteriennekrose an der Injektionsstelle
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Häufig	Nervenverletzung an der Injektionsstelle
	Nicht bekannt	Gefäßverletzung durch versehentliche intravaskuläre Injektion

* Nebenwirkungen, die einer Nekrose an der Injektionsstelle zugeordnet werden, wurden als Fettnekrose, Nekrose, Hautnekrose und Weichteilnekrose gemeldet. Diese Ereignisse traten um den Behandlungsbereich auf, wobei der betroffene Bereich eine Größe zwischen 0,5 cm und 3 cm aufwies. In seltenen Fällen war der gesamte submentale Bereich betroffen.

delten Bereichen oder systemische Nebenwirkungen traten in klinischen Untersuchungen mit Dosen von bis zu 200 mg selten auf.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Dermatika
ATC-Code: D11AX24

Wirkmechanismus

Deoxycholsäure ist ein zytolytischer Wirkstoff, der bei Injektion in lokalisiertes Subkutanfett die Zellmembran der Adipozyten zerstört. Die Zerstörung der Adipozyten löst eine Reaktion des Gewebes aus, bei der Makrophagen in diese Region angezogen werden, um Zellreste und Lipide zu beseitigen und durch natürliche Prozesse abzubauen. Anschließend erscheinen Fibroblasten und es ist eine Verdickung der faserförmigen

Septen zu beobachten, was auf eine Erhöhung des Gesamtkollagens (d. h. eine Neocollagenese) schließen lässt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In vier randomisierten, multizentrischen, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studien wurde die Behandlung der Konvexität oder der Fülle aufgrund von submentalem Fett (SMF) und der damit verbundenen psychologischen Belastungen mit Kybella untersucht (2 identische Studien in der Europäischen Union [EU] und 2 identische Studien in Nordamerika). Bei jeder Studie wurden die primären Endpunkte 12 Wochen nach der letzten Behandlung gemessen. Jede Phase-III-Studie erreichte ihre primären Wirksamkeitseindpunkte und zeigte eine Verbesserung der psychologischen Belastung gegenüber der Placebo-Gruppe.

An den Studien nahmen Erwachsene (im Alter von 19 bis 65 Jahren) teil, die gemäß der Beurteilung der Ärzte und der Patienten selbst an mittlerer bis starker Konvexität oder Fülle aufgrund von SMF litten (d. h. Stufe 2 oder 3 auf einer 5-Stufen-Skala, wobei 0 = fehlt und 4 = extrem). Die Patienten der Studien in der EU erhielten bis zu vier, die Patienten der Studien in Nordamerika bis zu 6 Behandlungen mit Kybella (N = 757 bei allen 4 Studien) oder Placebo (N = 746) in Abständen von jeweils 28 Tagen. Bei Erreichen des gewünschten Ergebnisses wurde die Behandlung gestoppt. Das Injektionsvolumen pro Injektionsstelle betrug 0,2 ml und wurde in einem Abstand von 1 cm in das SMF-Gewebe injiziert. Als Dosis pro Bereich ausgedrückt bedeutet dies 2 mg/cm². Die maximal erlaubte Dosis einer Behandlungssitzung und für den gesamten behandelten Bereich betrug 100 mg (10 ml).

Das Durchschnittsalter der Patienten in der EU lag bei 46 Jahren und der mittlere BMI betrug 26. Die meisten Patienten waren Frauen (75 %) und hellhäutig (94 %). Zu Studienbeginn erhielten 68 % der Patienten die ärztliche Bewertung des Schweregrads der SMF „mittel“ und 32 % die Bewertung „stark“. Bei den Studienteilnehmern in Nordamerika lag das Durchschnittsalter bei 49 Jahren und der mittlere BMI betrug 29 kg/m². Die meisten Patienten waren Frauen (85 %) und hellhäutig (87 %). Zu Studienbeginn erhielten 51 % der Patienten die ärztliche Bewertung des Schweregrads der SMF „mittel“ und 49 % die Bewertung „stark“.

Die beiden zu erfassenden primären Wirksamkeitsvariablen in den EU-Studien waren die ärztliche SMF-Bewertung (CR-SMFRS) und der vom Patienten angegebene Zufriedenheitsgrad (Subject Self Rating Scale [SSRS]). Die SMF-Bewertung des Patienten (PR-SMFRS) wurde ebenfalls erfasst. Die SMF-bedingten psychologischen Belastungen wurden anhand mehrerer Messkriterien untersucht, darunter die Derriford Appearance Scale-24 (DAS-24), das Body Image Quality of Life Inventory (BIQLI) und die Patient Reported-Submental Fat Impact Scale (PR-SMFIS), ein 6-Punkte-Fragebogen, in dem der Patient seine Zufriedenheit, sein Unbehagen und sein Selbstbewusstsein, Verlegenheitsgefühl sowie älteres oder übergewichtiges Aussehen bewertet. Bei der Kybella-Gruppe wurden im Vergleich zur Placebogruppe häufiger statistisch signifikante Verbesserungen bei den SMF-Bewertungen durch den Arzt bzw. Patienten und bei der Patientenzufriedenheit beobachtet. Außerdem wurde eine Verringerung der durch SMF verursachten psychologischen Belastungen festgestellt (Tabelle 1). Die Reduzierung des submentalen Fetts wurde mit Messschieber ermittelt.

Bei den in Nordamerika durchgeführten Studien basierten die beiden primären zu erfassenden Wirksamkeitsvariablen auf einer Verbesserung der submentalen Konvexität bzw. Fülle um mindestens 2 Stufen und mindestens 1 Stufe 12 Wochen nach der letzten Behandlung, wobei die zusammengefassten SMF-Bewertungen der Ärzte (CR-SMFRS) und der Patienten (PR-SMFRS) als Grundlage dienten. Zur Untersuchung der

Nebenwirkungen	KYBELLA	Durchschnittl. Zeit bis zum Abklingen ^a (Spanne)
Nervenverletzung an der Injektionsstelle	3,6 %	53 Tage (1 – 334 Tage)
Induration an der Injektionsstelle	23,4 %	41 Tage (1 – 292 Tage)
Knötchen an der Injektionsstelle	12,0 %	48 Tage (1 – 322 Tage)
Schmerzen an der Injektionsstelle	74,1 %	12 Tage (1 – 333 Tage)
Sensorische Symptome an der Injektionsstelle	66,4 %	46 Tage (1 – 349 Tage)
Empfindungslosigkeit an der Injektionsstelle	61,6 %	50 Tage (1 – 349 Tage)
Parästhesie an der Injektionsstelle	11,3 %	27 Tage (1 – 297 Tage)
Schwellungen an der Injektionsstelle	78,6 %	15 Tage (1 – 218 Tage)
Dysphagie	1,5 %	22 Tage (1 – 142 Tage)

^a: Nur Kybella-Gruppe

psychologischen Belastungen aufgrund von SMF wurde der gleiche 6-Punkte-Fragebogen wie in den EU-Studien verwendet. Bei einer Patientenuntergruppe (N = 449, kombinierte Studien) wurden zudem Veränderungen des submentalen Fettvolumens mittels Kernspintomographie (MRT) untersucht. Die Reduzierung des submentalen Fetts wurde durch MRT- und Messschieber-Messungen ermittelt.

Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse bezüglich der Verbesserung der ärztlichen SMF-Bewertung (CR-SMFRS) um 1 Stufe, der Patientenzufriedenheit (SSRS) und der psychologischen Belastungen (PR-SMFIS) bei allen vier Phase-III-Studien. Abbildung 4 zeigt die Ansprechraten basierend auf den ärztlichen SMF-Bewertungen bei jeder Studienvsiste.

Siehe Tabelle 1 und Abbildung 4

90 % der an den EU-Studien und 92 % der an den USA/Kanada-Studien teilnehmenden Patienten wiesen eine Reduzierung des SMF-Volumens auf. Davon nahmen 68,9 % bzw. 70,5 % der Patienten 12 Wochen nach der letzten Behandlung im Vergleich zur Baseline keine Veränderung und 21,6 % bzw. 22,9 % der Patienten eine Verbesserung der Wirksamkeit gegen Hauterschlaffung wahr.

Die langfristige Sicherheit und Erhaltung des Behandlungseffekts wurde nach der Behandlung mit Kybella untersucht. Eine Untergruppe der mit Kybella behandelten Patienten, die auf die Behandlung angesprochen hatten, nahm an diesen Nachbeobachtungsstudien teil. Hierbei konnte die Erhaltung des Behandlungseffekts bis zu 5 Jahre nachgewiesen werden.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Kybella bei Personen unter 18 Jahren wird nicht empfohlen.

Die Europäische Arzneimittelagentur hat für Kybella eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen zur Behandlung von mittlerer bis schwerer Konvexität oder Fülle aufgrund von submentalem Fett und den damit verbundenen psychologischen Belastungen für den Patienten gewährt (s. Abschnitt 4.2 bezüglich Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Plasmaspiegel der endogenen Deoxycholsäure sind im Körper des Menschen und zwischen verschiedenen Personen sehr unterschiedlich. Der größte Teil dieser natürlichen sekundären Gallensäure wird im enterohepatischen Kreislauf gebunden. Die Pharmakokinetik der bei der Behandlung mit Kybella verabreichten exogenen Deoxycholsäure wurde mit diesem endogenen Hintergrund verglichen.

Resorption

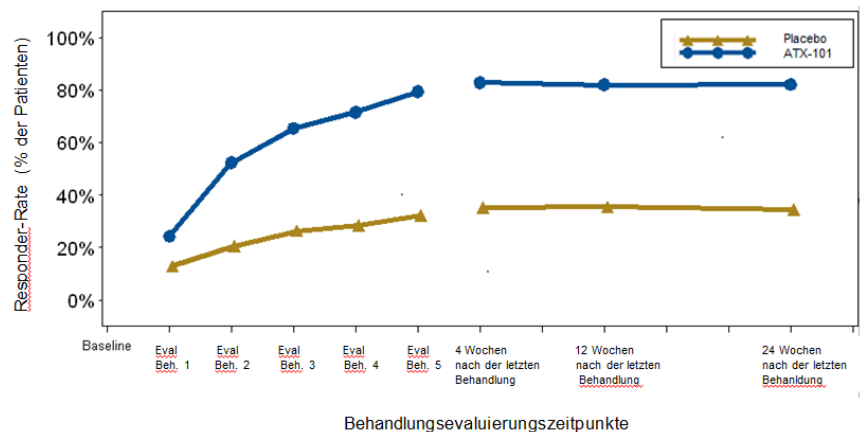
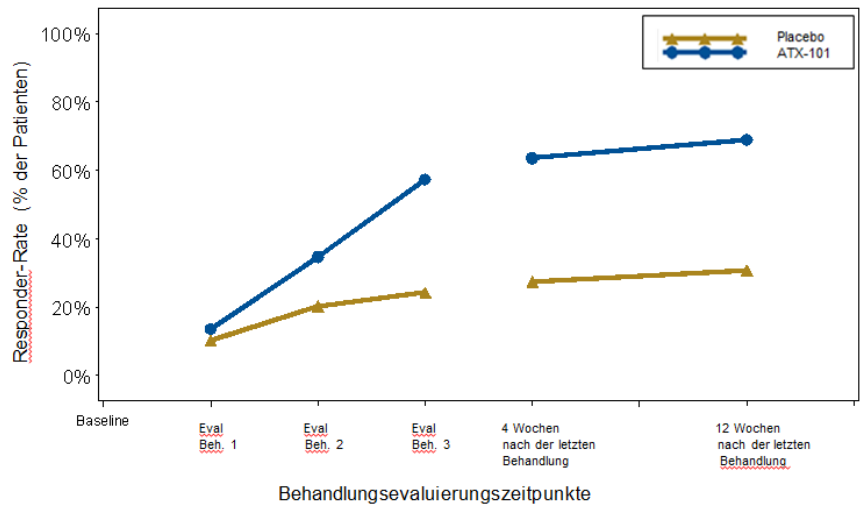
Die Deoxycholsäure in Kybella wird nach der subkutanen Injektion schnell resorbiert. Nach der empfohlenen Maximaldosis für die einmalige Behandlung mit Kybella (100 mg) wurden maximale Plasmakonzentrationen (mittlerer C_{max}-Wert) mit einem medianen t_{max}-Wert von 6 Minuten nach der Injektion

Tabelle 1: Bewertungen des Arztes und der Patienten von SMF, Zufriedenheit und psychologischen Belastungen 12 Wochen nach der letzten Behandlung

Endpunkt	In der EU durchgeführte Studien ^a		In Nordamerika durchgeführte Studien ^b	
	KYBELLA (N = 243)	Placebo (N = 238)	KYBELLA (N = 514)	Placebo (N = 508)
Ärztliche SMF-Bewertung (CR-SMFRS), Verbesserung um 1 Stufe ^c	63,8 %	28,6 %	78,5 %	35,3 %
Patienten-Bewertung (PR-SMFRS), Verbesserung um 1 Stufe ^c	63,1 %	34,3 %	80,3 %	38,1 %
Patientenzufriedenheit (SSRS) ^d	65,4 %	29 %	69,1 %	30,5 %
Psychologische Belastungen (PR-SMFIS), durchschnittliche Verbesserung ggü. Baseline (%) ^e	44,6 %	18,0 %	48,6 %	17,3 %

- ^a Bis zu 4 Behandlungssitzungen zulässig
- ^b Bis zu 6 Behandlungssitzungen zulässig
- ^c 12 Wochen nach der letzten Behandlung eine um mindestens eine Stufe bessere ärztliche SMF-Bewertung (CR-SMFRS)
- ^d 12 Wochen nach der letzten Behandlung eine SSRS-Bewertung des Patienten von „sehr zufrieden“, „zufrieden“ oder „überwiegend zufrieden“
- ^e Durchschnittliche Verbesserung im Vergleich zum Ausgangswert (%), berechnet als die mittlere PR-SMFIS-Änderung im Vergleich zum Ausgangswert, dividiert durch den mittleren Ausgangswert

Abbildung 4: Ärztliche SMF-Bewertung (CR-SMFRS) 1-Stufen-Ansprechraten bei jeder Studienvsiste; zusammengefasste Daten aus den EU-Studien (Abbildung oben) und den Nordamerika-Studien (Abbildung unten)*



* p < 0,001 für alle Zeitpunkte, KYBELLA ggü. Placebo

beobachtet. Der mittlere C_{max} -Wert betrug 1,036 ng/ml und war um das 2,3-fache höher als die durchschnittlichen C_{max} -Werte, die während eines Zeitraums ohne Kybella als endogene Ausgangswerte beobachtet wurden. Bei der empfohlenen Maximaldosis für eine einmalige Behandlung (100 mg) betrug die Deoxycholsäure-Exposition (AUC_{0-24}) weniger als das 2-fache der endogenen Exposition. Die Plasma- AUC_{0-24} stieg proportional zur Dosis bis auf 100 mg. Nach der Behandlung sanken die Deoxycholsäure-Plasmaspiegel innerhalb von 24 Stunden wieder auf das endogene Niveau. Bei der empfohlenen Behandlungshäufigkeit ist keine Akkumulation zu erwarten.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen wurde auf 193 l geschätzt und ist unabhängig von der Dosis, die bis zu 100 mg beträgt. Deoxycholsäure weist eine sehr hohe Plasmaproteinbindung (98 %) auf.

Elimination

Endogene Deoxycholsäure ist ein Produkt des Cholesterinstoffwechsels und wird mit dem Stuhl intakt ausgeschieden. Die in Kybella enthaltene Deoxycholsäure wird in den endogenen Gallensäure-Pool aufgenommen und zusammen mit der endogenen Deoxycholsäure ausgeschieden. Deoxycholsäure wird über hepatische Transportproteine aus dem Blut in die Galle eliminiert, ohne wesentlich zum Stoffwechsel beizutragen.

Deoxycholsäure ist kein In-vitro-Inhibitor der Enzyme CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 und 3A4. Deoxycholsäure induzierte CYP1A, 2B6 und 3A nicht auf einem klinischen Niveau.

Deoxycholsäure ist kein In-vitro-Inhibitor der Transporter BSEP, MRP2, MRP4, MDR1, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP2B1 und ASBT. Deoxycholsäure inhibierte NTCP mit einem IC50 von 2,14 μ M in vitro.

Nierenfunktionsstörung

Kybella wurde nicht bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion untersucht. Gallensäuren, darin eingeschlossen Deoxycholsäure, werden in geringfügigen Mengen in den Urin ausgeschieden. Daher ist es unwahrscheinlich, dass die Deoxycholsäure-Pharmakokinetik durch eine Niereninsuffizienz beeinträchtigt wird.

Leberfunktionsstörung

Kybella wurde nicht bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion untersucht. In Anbetracht des intermittierenden Dosisintervalls, der geringen verabreichten Dosis, die etwa 3 % des gesamten Gallensäure-Pools beträgt, und der sehr unterschiedlichen endogenen Deoxycholsäurespiegel ist es unwahrscheinlich, dass die Pharmakokinetik der Deoxycholsäure nach der Injektion von Kybella durch eine Leberfunktionsstörung beeinträchtigt wird.

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. Das Arzneimittel darf bei älteren Patienten nur mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Karzinogenität

In Studien zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung von bis zu 6 Monaten bei Ratten und 9 Monaten bei Hunden gab es keine Hinweise auf lokale oder systemische präneoplastische Reaktionen auf die subkutane Verabreichung von Kybella. In diesen Studien wurde die vorgesehene klinische Maximaldosis um das 2,5- bis 12,5-fache (basierend auf mg/Injektionsstelle) bzw. das 2- bis 3-fache (basierend auf der quantifizierten systemischen Exposition) bei Ratten und Hunden erhöht. Außerdem wurde Kybella entgegen der empfohlenen klinischen Maximaldosis von monatlichen Injektionen für bis zu 6 Sitzungen zweimal monatlich mit bis zu 13 Gesamtdosen bei Ratten und 20 Gesamtdosen bei Hunden injiziert. Es wurden keine Karzinogenitätsstudien mit Kybella durchgeführt.

Genotoxizität

Eine Standardbatterie von In-vivo- (mikrobieller Rückmutationstest und Chromosomenaberrationstest) und In-vitro- (Mikrokerneltest)-Genotoxizitätstests ließ keine genotoxischen Wirkungen von Kybella erkennen.

Entwicklungstoxizität

Die Untersuchung zur embryonalen und fetalen Toxizität wies bei Kaninchen uneindeutige Befunde von fehlenden mittleren Lungenlappen auf. Bei der Gruppe mit 30 mg/kg war die Zahl der Befunde deutlich höher, aber auch bei der niedrigsten Konzentration von 10 mg/kg wurden fehlende mittlere Lungenlappen nachgewiesen. Diese Dosis wurde mit der lokalen maternalen Toxizität in Verbindung gebracht. Die klinische Relevanz dieses Befunds ist unklar.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Wasser für Injektionszwecke
- Natriumchlorid
- Natriumhydroxid (zur Auflösung)
- Dinatriumhydrogenphosphat
- Salzsäure (0,5N) (zur pH-Einstellung)
- Natriumhydroxid-Lösung (1N) (zur pH-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate
Das Arzneimittel muss sofort verwendet werden, nachdem der Stopfen der Durchstechflasche durchstoßen wurde.

Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen während des Gebrauchs in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Injektionslösung in einer Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit Stopfen (Chlorobutylkautschuk) und Siegel (Aluminium) mit aufklappbarem Deckel (Polypropylen).

Ein Karton enthält 4 Durchstechflaschen. Jede Durchstechflasche enthält 2 ml Injektionslösung.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Jede Durchstechflasche ist ausschließlich für die einmalige Anwendung bei einem Patienten vorgesehen. Überschüssiges Arzneimittel nach der Behandlung entsorgen.

Kybella ist zur Durchführung von Injektionen wie folgt vorzubereiten:

1. Den Flip-off-Verschluss von der Durchstechflasche entfernen und das Septum der Durchstechflasche mit einem Antiseptikum reinigen. Sollten Flasche, Siegel oder Flip-off-Verschluss beschädigt sein, das Arzneimittel nicht verwenden.
2. Eine sterile Großkanüle auf eine sterile 1-ml-Einmalspritze stecken.
3. Mit der sterilen Großkanüle den Stopfen der Flasche durchstechen und 1 ml Kybella in die 1-ml-Spritze aufziehen.
4. Die Großkanüle durch eine 0,5"-Nadel, 30 Gauge (oder kleiner) ersetzen. Vor dem Injizieren des Arzneimittels in das subkutane Fett etwaige Luftblasen im Spritzenzylinder entfernen.
5. Zum Aufziehen des Restinhalts der Durchstechflasche Schritt 3 und 4 wiederholen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Allergan Pharmaceuticals International Ltd.
Clonshaugh Business & Technology Park
Dublin 17
D17 E 400
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER

98586.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

04.01.2018

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Kybella® 10 mg/ml Injektionslösung



Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt