

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Belkyra 10 mg/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml injekčního roztoku obsahuje acidum deoxycholicum 10 mg.
Jedna injekční lahvička obsahuje acidum deoxycholicum 20 mg ve 2 ml roztoku.

Pomocná látka/pomocné látky se známým účinkem

Jeden ml obsahuje 4,23 mg sodíku.
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce).

Čirý, bezbarvý roztok bez viditelných částic.

pH přípravku je upraveno na 8,3 pomocí kyseliny chlorovodíkové nebo hydroxidu sodného a má osmotický tlak kompatibilní s biologickými tkáněmi a tekutinami s osmolalitou 300 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Belkyra je indikován k léčbě středně závažného až závažného vyklenutí nebo plnosti spojené s přítomností submentálního tuku u dospělých, kdy přítomnost submentálního tuku má významný psychologický dopad na pacienta.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Celkový injekčně aplikovaný objem a počet léčebných zákroků má být stanoven individuálně podle rozložení submentálního tuku a léčebných cílů každého pacienta.

Injekčně se aplikuje 0,2 ml (2 mg) na jedno místo vpichu s odstupem 1 cm. Při jednom léčebném zákroku nemá být překročena maximální dávka 10 ml (100 mg odpovídající 50 injkcím).

Lze provést maximálně 6 léčebných zákroků. U většiny pacientů dochází ke zlepšení po 2 až 4 léčebných zákrocích.

Časový interval mezi léčebnými zákroky má být alespoň 4 týdny.

V zájmu většího pohodlí pacienta lze při aplikaci přípravku na základě rozhodnutí zdravotnického pracovníka podat perorální analgetika nebo NSAID, lokální a/nebo injekční lokální anestezii (např. lidokain) a/nebo oblast aplikace přípravku chladit pomocí sáčků s ledovým gelem.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

Není zapotřebí provádět žádnou úpravu dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

Není zapotřebí provádět žádnou úpravu dávky (viz bod 5.2).

Starší pacienti (65 let a více)

Není zapotřebí provádět žádnou úpravu dávky. U starších pacientů je zapotřebí postupovat s opatrností (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Použití přípravku Belkyra u dětí nebo dospívajících není relevantní.

Způsob podání

Přípravek je určen výhradně k subkutánnímu podání.

Přípravek Belkyra mají podávat pouze lékaři s odpovídající kvalifikací, zkušenostmi s léčbou a znalostmi submentální anatomie. Pokud to národní pokyny umožňují, smí být přípravek Belkyra podán příslušně kvalifikovanými zdravotnickými pracovníky pod dohledem lékaře. Bezpečné a účinné použití přípravku Belkyra závisí na výběru vhodných pacientů, což zahrnuje znalost dřívějších zákroků v anamnéze pacienta a jejich potenciálu umožňujícímu změny této anatomické oblasti. Pečlivě zvažte použití přípravku Belkyra u pacientů s nadměrnou laxitou kůže, výraznými svislými pruhy v oblasti *m. platysma* nebo jinými stavy, u kterých může redukce submentálního tuku vést k nežádoucímu výsledku.

Přípravek Belkyra smí být použit pouze k jednomu léčebnému zákroku spočívajícímu v podání injekce/injekcí pacientovi; nepoužitý přípravek je třeba řádně zlikvidovat.

Belkyra se dodává v jednorázových injekčních lahvičkách připravených k použití. Před použitím injekční lahvičku několikrát opatrně obraťte dnem vzhůru. Neřeďte.

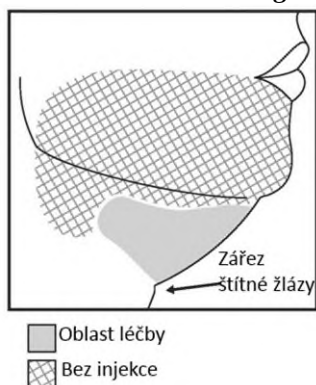
Při aplikaci injekce s přípravkem Belkyra zaveďte jehlu kolmo k pokožce.

Umístění jehly vůči mandibule je velmi důležité, protože snižuje riziko poranění *r. marginalis mandibulae*, motorické větve obličejového nervu (*n. facialis*). Poranění nervu se projevuje asymetrickým úsměvem způsobeným parézou depresorů (stahovačů) dolního rtu.

Dodržením následujících pokynů se předejde poranění *r. marginalis mandibulae*:

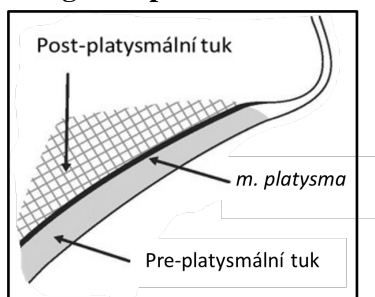
- Neaplikujte injekci nad dolní okraj mandibuly.
- Neaplikujte injekci do oblasti definované 1–1,5cm linií pod dolním okrajem mandibuly (od úhlu mandibuly k bradě).
- Aplikujte přípravek Belkyra pouze v cílové oblasti submentálního tuku (viz obrázky 1 a 3).

Obrázek 1. Vyhněte se oblasti *r. marginalis mandibulae*



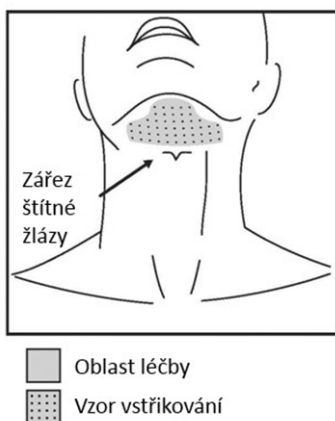
Neaplikujte injekci do *m. platysma*. Před každým léčebným zákrokem prohmatejte submentální oblast, ověřte, že je množství submentálního tuku dostatečné, a identifikujte subkutánní tuk mezi dermis a *m. platysma* (pre-platysmální tuk) v cílové oblasti (obrázek 2).

Obrázek 2. Sagitální pohled na oblast *m. platysma*



Ohraničte oblast plánované léčby chirurgickým fixem a aplikací injekční mřížky o velikosti 1 cm² označte místa aplikace injekce (obrázky 2 a 3).

Obrázek 3. Léčebná oblast a rozložení injekcí



Nevpichujte přípravek Belkyra mimo definované parametry.

Injekční roztok je třeba před aplikací vizuálně zkontrolovat. Použit se mohou pouze číré bezbarvé roztoky bez viditelných částic.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na kyselinu deoxycholovou nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Přítomnost infekce v navrhovaných místech aplikace injekce

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pouze subkutánní podání.

Injekce do citlivých oblastí nebo jejich blízkosti

Nevpichujte do vzdálenosti 1 až 1,5 cm od citlivých anatomických struktur.

Přípravek Belkyra nesmí být aplikován do *r. marginalis mandibulae n. facialis* nebo v jeho blízkosti, aby se zabránilo možnosti motorické neurapraxie, která se projevuje jako asymetrický úsměv nebo ochablost obličejových svalů. V klinických studiích bylo poranění lícního nervu dočasné a ve všech případech došlo k úpravě.

Je třeba dbát na to, aby nedošlo k neúmyslnému intradermálnímu nebo intramuskulárnímu vpichu. Přípravek Belkyra má být injekčně aplikován do středu pre-platysmální subkutánní tukové tkáně v submentální oblasti. Nesprávné injekční techniky, jako např. povrchové injekce, injekce do krevních cév a injekce bez mřížky označující místa aplikace na kůži, mohou způsobit ulceraci kůže a nekrózu, a stejně tak i zjizvení (viz bod 4.8). V průběhu aplikace injekce se nemá jehla vytahovat ze subkutánního tuku, protože by se tak mohlo zvýšit riziko intradermální expozice a potenciální ulcerace pokožky a nekrózy. Přípravek Belkyra se nesmí znovu podávat, pokud se vyskytne ulcerace nebo nekróza v místě vpichu injekce. Byly hlášeny případy infekce v místě vpichu injekce, z nichž některé zahrnovaly celulitidu a absces vyžadující další lékařské ošetření. Do odeznění infekce v místě vpichu je třeba zvážit pozastavení následné léčby.

Je zapotřebí opatrnosti, aby se zabránilo neúmyslnému vpichu přímo do tepny nebo žíly, protože to může mít za následek poranění cévy.

Zabraňte aplikaci injekce do slinných žláz, štítné žlázy, lymfatických uzlin a svalů.

Bezpečné a účinné použití přípravku Belkyra mimo oblast submentálního tuku nebo ve vyšších než doporučených dávkách nebylo stanoveno. Přípravek Belkyra se nemá používat u pacientů, kteří jsou obézní (BMI \geq 30), nebo u pacientů, kteří mají dysmorfobickou poruchu.

Stávající onemocnění / léčebné zákroky v léčené oblasti nebo její blízkosti

U pacientů je před použitím přípravku Belkyra třeba provést screening potenciálních příčin submentálního vyklenutí/plnosti (např. thyromegalie a cervikální lymfadenopatie).

Při podávání přípravku Belkyra je třeba postupovat s opatrností v přítomnosti zánětu nebo indurace v navrhovaných místech vpichu injekce nebo u pacientů s projevy dysfagie.

Je třeba postupovat s opatrností, pokud je přípravek Belkyra podáván pacientům, kteří dříve podstoupili chirurgický nebo estetický léčebný zákrok v submentální oblasti. Změny anatomie/orientačních bodů nebo přítomnost zjizvené tkáně mohou mít vliv na schopnost bezpečně aplikovat přípravek Belkyra nebo dosáhnout žádoucích výsledků.

Starší pacienti

Klinické studie s přípravkem Belkyra nezahrnovaly dostatečný počet pacientů ve věku 65 let a více ke stanovení toho, zda reagují odlišně než mladší pacienti; proto je u těchto pacientů zapotřebí postupovat s opatrností.

Pomocné látky se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje 4,23 mg sodíku v jednom ml, což odpovídá 0,2 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné klinické studie lékových interakcí s přípravkem Belkyra.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Byly provedeny reprodukční studie na potkanech a králících s expozicí až 1,8krát (potkan) a 12krát (králík) vyšší, než je maximální doporučená dávka u člověka. Ačkoli tyto studie neprokázaly přímé ani nepřímé škodlivé účinky, pokud se týká reprodukční toxicity, v embryonálně-fetální studii toxicity (viz bod 5.3) byly u králíků zjištěny neprůkazné nálezy chybějícího středního plicního laloku.

Nebyly provedeny žádné adekvátní a dobře kontrolované studie u těhotných žen. Podávání přípravku Belkyra během těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení

Nejsou k dispozici žádné informace o přítomnosti kyseliny deoxycholové v lidském mateřském mléce, účincích tohoto léčivého přípravku na kojené dítě ani účincích tohoto léku na produkci mateřského mléka. Protože studie s kojícími matkami nebyly provedeny, je třeba postupovat při podávání přípravku Belkyra kojícím ženám s opatrností.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o fertilitě.

Přípravek Belkyra neovlivňoval celkovou reprodukční výkonnost ani fertilitu u samců ani samic potkanů v dávkách až 50 mg/kg, což odpovídá přibližně 5násobku, respektive 3násobku maximální doporučené dávky u člověka (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie schopnosti řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Údaje popsané v tabulce níže odrážejí nežádoucí účinky hlášené u pacientů léčených přípravkem Belkyra, kteří byli hodnoceni v klinických studiích s přípravkem Belkyra při redukci submentálního tuku nebo hlášené u pacientů, kteří byli hodnoceni po uvedení přípravku na trh.

Následující nežádoucí účinky byly hodnoceny v klinických studiích s těmito frekvencemi:

- Velmi časté ($\geq 1/10$)
- Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
- Méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)
- Vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)
- Velmi vzácné ($< 1/10\ 000$)
- Není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Poruchy nervového systému	Časté	Bolest hlavy
	Méně časté	Dysgeuzie
	Není známo	Orální hypestezie, orální parestezie
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Méně časté	Dysfonie
Gastrointestinální poruchy	Časté	Dysfagie, nauzea

Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Napnutí kůže
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Místo vpichu injekce: bolest, edém, zduření, znečistlivění, uzliny, hematom, parestezie, indurace, erytém, pruritus
	Časté	Místo vpichu injekce: krvácení, diskomfort, zteplání, změna barvy
	Méně časté	Místo vpichu injekce: alopecie, urtikarie, vřed, hypersenzitivita, jizva**
	Není známo	Místo vpichu injekce: hypestezie, nekróza*, nekróza arterie, infekce v místě vpichu injekce***
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Časté	Poranění nervu v místě vpichu injekce
	Není známo	Poranění cévy v důsledku neúmyslné intravaskulární injekce

* Byly hlášeny nežádoucí účinky spojené s nektrózou v místě vpichu injekce, jako např. nektróza tukové tkáň, nektróza, nektróza kůže a nektróza měkkých tkání. Tyto příhody se vyskytly v okolí léčené oblasti, přičemž postižená oblast byla v rozsahu 0,5 cm až 3 cm. Ve vzácných případech byla postižena celá submentální oblast.

** Zjizvení místa vpichu injekce bylo hlášeno jako důsledek kožní ulcerace nebo nektrózy (viz bod 4.4) a jako zjizvená tkáň po vpichu injekce.

*** Byly hlášeny infekce v místě vpichu injekce, z nichž některé zahrnovaly celulitidu a absces (viz bod 4.4).

Celkově většina nežádoucích účinků vymizela během léčebného intervalu. V následující tabulce jsou uvedeny nežádoucí účinky, u kterých bylo hlášeno, že trvaly déle než injekční intervaly 4 týdnů podle výsledků ze čtyř studií fáze 3 (n=758) u pacientů léčených přípravkem Belkyra.

Nežádoucí účinky	Belkyra	Průměrná doba do vymizení ^a (rozmezí)
Poranění nervu v místě injekce	3,6 %	53 dnů (1–334 dnů)
Indurace v místě injekce	23,4 %	41 dnů (1–292 dnů)
Nodulus v místě injekce	12,0 %	48 dnů (1–322 dnů)
Bolest v místě injekce	74,1 %	12 dnů (1–333 dnů)
Senzorické příznaky v místě injekce	66,4 %	46 dnů (1–349 dnů)
Anestezie v místě injekce	61,6 %	50 dnů (1–349 dnů)
Parestezie v místě injekce	11,3 %	27 dnů (1–297 dnů)
Otok v místě injekce	78,6 %	15 dnů (1–218 dnů)
Dysfagie	1,5 %	22 dnů (1–142 dnů)

^a: Týká se pouze skupiny používající přípravek Belkyra

V klinických studiích bylo hlášeno, že některé z lokálních reakcí, jako je indurace, nodulus, anestezie, bolest a otok v místě injekce a poranění motorického nervu v místě vpichu, nevymizely v průběhu klinických studií.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí reakce po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Nebylo hlášeno předávkování přípravkem Belkyra u člověka.

Lze očekávat, že zvýšení objemu injekcí nebo zmenšení odstupe mezi injekcemi přípravku Belkyra může zvýšit riziko lokálních nežádoucích účinků. V klinických studiích s dávkami až do 200 mg byly reakce neléčené oblasti nebo systémové nežádoucí účinky vzácné.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiná dermatologika

Kód ATC: D11AX24

Mechanismus účinku

Kyselina deoxycholová je cytolytickým lékem, který při injekční aplikaci do lokalizovaného subkutánního tuku fyzicky narušuje buněčnou membránu adipocytů. Zničení adipocytů vyvolá tkáňovou reakci, při které jsou do dané oblasti přitahovány makrofágy eliminující buněčný odpad a tuky, které jsou poté zlikvidovány přirozenými procesy. Poté dochází ke vzniku fibroblastů a pozorovanému ztlustění fibrózního septa, což naznačuje nárůst celkového kolagenu (tj. neokolagenezi).

Klinická účinnost a bezpečnost

Byly provedeny čtyři randomizované, multicentrické, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studie fáze 3 (2 identické studie prováděné v Evropské unii [EU] a 2 identické studie prováděné v Severní Americe) hodnotící přípravek Belkyra při léčbě vyklenutí nebo plnosti spojené se submentálním tukem (SMF) a posouzení souvisejícího psychologického dopadu. Ve všech studiích byly primární cílové parametry měřeny 12 týdnů po posledním léčebném výkonu. Všechny studie fáze 3 splnily své primární cílové parametry účinnosti a ukázaly zlepšení v psychologickém dopadu oproti placebu.

Do těchto studií byli přijímáni dospělí pacienti (věk 19 až 65 let) se středním až závažným vyklenutím nebo plností spojenými se submentálním tukem (tj. stupeň 2 nebo 3 na 5bodové škále, kde 0 = nejsou přítomny, 4 = extrémní) jak podle úsudku lékaře, tak hodnocení samotných pacientů. Pacientům byly provedeny až 4 léčebné zákroky ve studiích prováděných v EU a až 6 zákroků ve studiích prováděných v Severní Americe, a to s přípravkem Belkyra (n=757 pro všechny 4 studie) nebo s placebem (n=746) v 28denních intervalech. Léčebný zázrak byl ukončen po dosažení požadovaných výsledků. Objem injekcí činil 0,2 ml na jedno místo vpichu do submentální tukové tkáně s rozstupem 1 cm, což lze také vyjádřit jednotkou dávky na jednotku plochy 2 mg/cm². Při každém zákroku bylo povoleno maximálně 100 mg (10 ml) na celkovou léčenou oblast.

Průměrný věk pacientů ve studiích prováděných v EU byl 46 let a průměrný BMI byl 26. Většinu pacientů představovaly ženy (75 %) a většina pacientů byla bělošského etnika (94 %). Ve vstupním stavu mělo podle posouzení lékaře 68 % pacientů středně závažný a 32 % velmi závažný výskyt submentálního tuku. u studií provedených v Severní Americe byl průměrný věk 49 let a průměrný BMI činil 29 kg/m². Většinu pacientů představovaly ženy (85 %) a většina pacientů byla bělošského etnika (87 %). Na počátku mělo podle posouzení lékaře 51 % pacientů středně závažný a 49 % velmi závažný výskyt submentálního tuku.

Koprimárními hodnoceními účinnosti ve studiích prováděných v EU bylo hodnocení submentálního tuku uváděné lékařem (*Clinician-reported submental fat rating scale*, CR-SMF_{RS}) a pacientovo hodnocení vlastní spokojenosti (SSRS). Hodnocení submentálního tuku uváděné samotným pacientem (*Patient-reported submental fat rating scale*, PR-SMF_{RS}) bylo rovněž posuzováno. Psychologický dopad submentálního tuku byl hodnocen pomocí několika ukazatelů včetně Derrifordovy škály

vzhledu 24 (*Derriford Appearance Scale-24, DAS-24*), *Body Image Quality of Life Inventory* (BIQLI) a 6položkového dotazníku škály dopadu submentálního tuku podle hlášení pacienta (*Patient-reported submental fat impact scale, PR-SMFIS*) (hodnotícího spokojenost, obtěžování, sebevědomí, rozpaky, pocit staršího vzhledu nebo nadváhy). Statisticky významná zlepšení podle hodnocení submentálního tuku lékařem i pacientem, spokojenost pacientů a snížení psychologického dopadu submentálního tuku byly častěji pozorovány ve skupině s přípravkem Belkyra než ve skupině s placebem (tabulka 1). Snížení objemu submentálního tuku bylo potvrzeno měřením pomocí posuvného měřítka.

Ve studiích provedených v Severní Americe byla koprímární hodnocení účinnosti založena na zlepšení submentálního vyklenutí nebo plnosti alespoň o 2 stupně nebo alespoň o 1 stupeň v lékařem udávaném (CR-SMFRS) a pacientem udávaném (PR-SMFRS) hodnocení submentálního tuku 12 týdnů po posledním léčebném zákroku. Psychologický dopad SMF byl hodnocen pomocí stejného 6položkového dotazníku jako ve studiích v EU. Kromě toho byly změny v objemu submentálního tuku hodnoceny u podskupiny pacientů (n=449, kombinované studie) pomocí magnetické rezonance (MRI). Snížení objemu submentálního tuku bylo potvrzeno jak MRI měřením, tak posuvným měřítkem.

Tabulka 1 níže zobrazuje zlepšení odpovědi alespoň o 1 stupeň dle hodnocení lékaře (CR-SMFRS), hodnocení spokojenosti pacientem (SSRS) a zlepšení psychologického dopadu (PR-SMFIS), které se vztahují na všechny čtyři studie fáze 3. Obrázek 4 uvádí míru odpovědi založené na hodnocení submentálního tuku lékařem při každé návštěvě v rámci studie.

Tabulka 1: Hodnocení submentálního tuku lékařem a pacientem, spokojenost a psychologický dopad 12 týdnů po posledním léčebném zákroku

Cílový parametr	Studie prováděné v EU ^a		Studie prováděné v Severní Americe ^b	
	Belkyra (n=243)	Placebo (n=238)	Belkyra (n=514)	Placebo (n=508)
Zlepšení odpovědi alespoň o 1 stupeň dle lékaře (CR-SMFRS) ^c	63,8 %	28,6 %	78,5 %	35,3 %
Zlepšení odpovědi alespoň o 1 stupeň dle pacienta (PR-SMFRS) ^c	63,1 %	34,3 %	80,3 %	38,1 %
Hodnocení spokojenosti pacientem (SSRS) ^d	65,4 %	29 %	69,1 %	30,5 %
Průměrné procentuální zlepšení psychologického dopadu (PR-SMFIS) ve srovnání se vstupním stavem ^e	44,6 %	18,0 %	48,6 %	17,3 %

^a Povoleny až 4 léčebné zákroky

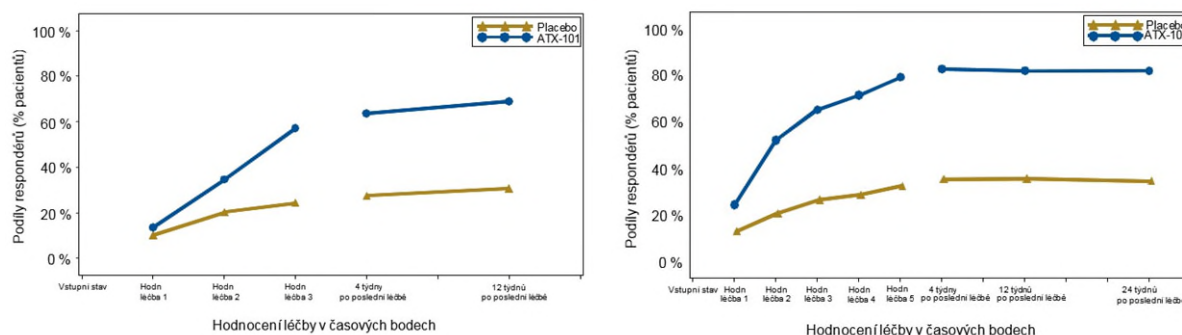
^b Povoleno až 6 léčebných zákroků

^c Zlepšení redukce v lékařem hlášeném submentálním tuku (CR-SMFRS) alespoň o jeden stupeň 12 týdnů po posledním léčebném zákroku

^d Pacientovo hodnocení „velice spokojený“, „spokojený“ nebo „mírně spokojený“ na SSRS 12 týdnů po posledním léčebném zákroku

^e Průměr procentuálního zlepšení od vstupního stavu vypočítaný jako průměrná změna PR-SMFIS od vstupního stavu vydělená průměrem ve vstupním stavu

Obrázek 4: Hodnocení submentálního tuku lékařem (CR-SMFRS) Podíly jednodupňových respondérů na každé studijní návštěvě; souhrnné údaje z klinických studií v EU (levý panel) a Severní Americe (pravý panel)*



* $p < 0,001$ pro všechny časové body, Belkyra vs. placebo

Navzdory tomu, že u většiny pacientů došlo k redukci objemu submentálního tuku, 90,0 % pacientů ve studiích v EU a 92 % pacientů ve studiích v USA/Kanadě nevykázalo ve srovnání se vstupním stavem 12 týdnů po posledním ošetření žádnou změnu (68,9 % a 70,5 %) ani zlepšení (21,6 % a 22,9 %) ve skóre pružnosti kůže.

Po ošetření přípravkem Belkyra byla hodnocena dlouhodobá bezpečnost a udržení léčebného účinku. v těchto následných studiích pokračovala podmnožina počátečních respondérů léčených přípravkem Belkyra, kde bylo udržení léčebného účinku prokázáno až na 5 let.

Pediatrická populace

Použití přípravku Belkyra u osob mladších 18 let se nedoporučuje.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Belkyra u všech podskupin pediatrické populace při léčbě středně závažného až závažného vyklenutí nebo plnosti spojené se submentálním tukem u dospělých, kdy má přítomnost submentálního tuku psychologický dopad na pacienta (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Endogenní plazmatické hladiny kyseliny deoxycholové jsou u každého jednotlivce i mezi nimi vysoce proměnlivé; většina této přirozené sekundární žlučové kyseliny je oddělena v enterohepatálním oběhovém systému. Farmakokinetika exogenní kyseliny deoxycholové podávané prostřednictvím léčby přípravkem Belkyra byla porovnáována s tímto endogenním pozadím.

Absorpce

Kyselina deoxycholová obsažená v přípravku Belkyra se po subkutánní injekci rychle absorbuje. Po podání maximální doporučené dávky pro jedno ošetření přípravkem Belkyra (100 mg) byly pozorovány maximální koncentrace v plazmě (průměrná C_{max}) s mediánem t_{max} 6 minut po injekci. Průměrná hodnota C_{max} byla 1 036 ng/ml a byla 2,3krát vyšší než průměrné hodnoty C_{max} pozorované během 24hodinového vstupního endogenního období v nepřítomnosti přípravku Belkyra. Při maximální doporučené dávce pro jedno ošetření (100 mg) byla expozice kyseliny deoxycholové (AUC_{0-24}) méně než 2krát vyšší než endogenní expozice. Plazmatická AUC_{0-24} rostla způsobem úměrným dávce až do 100 mg. Plazmatické hladiny kyseliny deoxycholové se po léčebném zákroku navrátily k endogennímu rozsahu během 24 hodin. Při navrhovaném intervalu léčebných zákroků se neočekává žádná akumulace.

Distribuce

Distribuční objem byl odhadnut na 193 l a nezávisí na dávce až do 100 mg. Kyselina deoxycholová se extenzivně váže na proteiny v plazmě (98 %).

Eliminace

Endogenní kyselina deoxycholová je produktem metabolismu cholesterolu a v nezměněném stavu se vylučuje stolicí. Kyselina deoxycholová obsažená v přípravku Belkyra se připojuje k endogenním žlučovým kyselinám a je vylučována společně s endogenní kyselinou deoxycholovou. Kyselina deoxycholová je eliminována hepatickými transportními proteiny z krve do žluče bez významného příspěvku metabolismu.

Kyselina deoxycholová není *in vitro* inhibitorem enzymů CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ani 3A4. Kyselina deoxycholová na klinické úrovni neindukovala CYP1A, 2B6 ani 3A.

Kyselina deoxycholová není *in vitro* inhibitorem transportérů BSEP, MRP2, MRP4, MDR1, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP2B1 ani ASBT. Kyselina deoxycholová inhibovala NTCP s IC₅₀ 2,14 μM *in vitro*.

Porucha funkce ledvin

Přípravek Belkyra nebyl studován u pacientů s poruchou funkce ledvin. Žlučové kyseliny včetně kyseliny deoxycholové jsou do moči vylučovány v zanedbatelných množstvích; není pravděpodobné, že by porucha funkce ledvin ovlivňovala farmakokinetiku kyseliny deoxycholové.

Porucha funkce jater

Přípravek Belkyra nebyl studován u pacientů s poruchou funkce jater. S ohledem na přerušovanou frekvenci dávkování, malou podanou dávku, která představuje přibližně 3 % celkového množství žlučových kyselin, jakož i na vysoce variabilní hladiny endogenní kyseliny deoxycholové je nepravděpodobné, že by byla farmakokinetika kyseliny deoxycholové po aplikaci injekce přípravku Belkyra ovlivněna poruchou funkce jater.

Starší pacienti

Není zapotřebí provádět žádnou úpravu dávky. U starších pacientů je zapotřebí postupovat s opatrností (viz bod 4.4).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Kancerogenita

Ve studiích toxicity po opakovaném podávání po dobu až 6 měsíců u potkanů a 9 měsíců u psů nebyly zjištěny žádné indikace lokálních nebo systemických pre-neoplastických odpovědí na subkutánní podání přípravku Belkyra. V těchto studiích byla u potkanů a psů maximální zamýšlená klinická dávka překročena 2,5krát až 12,5krát (na základě mg/místo vpichu) a 2krát až 3krát (na základě kvantifikované systemické expozice). Dále, na rozdíl od maximálního zamýšleného klinického režimu měsíčních injekcí po až 6 zákrocích, byly injekce přípravku Belkyra aplikovány dvakrát měsíčně až do celkem 13 dávek u potkanů a celkem 20 dávek u psů. S přípravkem Belkyra nebyly provedeny žádné studie kancerogenity.

Genotoxicita

Přípravek Belkyra byl ve standardní sadě *in vitro* (analýza mikrobiální reverzní mutace a analýza chromozomální aberace) a *in vivo* (analýza mikrojadérka) genetických toxikologických analýz negativní.

Vývojová toxicita

V embryonálně-fetální studii toxicity byly u králíků zjištěny nepřesvědčivé nálezy chybějícího středního plicního laloku. Tento nález byl signifikantně vyšší u skupiny s dávkou 30 mg/kg, ale byl patrný také při nejnižší koncentraci 10 mg/kg. Tato dávka byla spojena s mateřskou lokální toxicitou. Klinický význam tohoto nálezu není zřejmý.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Voda pro injekci
Chlorid sodný
Hydroxid sodný (na rozpuštění a úpravu pH)
Hydrogenfosforečnan sodný bezvodý
Kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

30 měsíců

Tento přípravek má být použit bezprostředně po proděravění zátky injekční lahvičky.

Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční roztok v injekční lahvičce (sklo třídy I) opatřené zátkou (chlorbutylová pryž) a uzávěrem (hliník) s odklápěcím víčkem (polypropylen).

Jedna krabička obsahuje 4 injekční lahvičky. Jedna injekční lahvička obsahuje 2 ml injekčního roztoku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Každá injekční lahvička je určena pouze k jednorázovému použití. Po použití je třeba veškerý nepoužitý přípravek zlikvidovat.

Přípravek Belkyra se pro podání v injekci připravuje následujícím způsobem:

1. Sejměte odtrhávací víčko z injekční lahvičky a očistěte propichovatelnou zátku injekční lahvičky antiseptickým přípravkem. Pokud je injekční lahvička, uzávěr nebo odtrhávací víčko poškozené, přípravek nepoužívejte.
2. Připojte sterilní jehlu s velkým otvorem ke sterilní 1ml injekční stříkačce na jedno použití.
3. Zaveďte sterilní jehlu s velkým otvorem do zátky injekční lahvičky a natáhněte 1 ml přípravku Belkyra do 1ml injekční stříkačky.

4. Nahradte jehlu s velkým otvorem jehlou s mírou 30 G (nebo menší) 1,25 cm. Odstraňte všechny vzduchové bubliny v injekční stříkačce před injekcí přípravku do podkožního tuku.
5. Pro natažení zbývajícího obsahu injekční lahvičky opakujte kroky 3 a 4.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AbbVie s.r.o.
Metronom Business Center
Bucharova 2817/13
158 00 Praha 5 – Stodůlky
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

87/406/16-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. 10. 2016
Datum posledního prodloužení registrace: 19. 5. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

20. 4. 2023