

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

BELKYRA 10 mg/ml
injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml injekčného roztoku obsahuje 10 mg kyseliny deoxycholovej.
Jedna injekčná liekovka obsahuje 20 mg kyseliny deoxycholovej v 2 ml roztoku.

Pomocná látka (pomocné látky) so známym účinkom

Jeden ml obsahuje 4,23 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia).

Číry, bezfarebný roztok bez viditeľných častíc.

pH lieku je upravené na 8,3 pomocou kyseliny chlorovodíkovej alebo hydroxidu sodného a tonicita je porovnateľná s tonicitou biologických tkanív a tekutín pri osmolalite 300 mosm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liek BELKYRA je indikovaný na liečbu stredne závažnej až závažnej konvexnosti alebo plnosti spojenej so submentálnym tukom u dospelých, u ktorých má prítomnosť submentálneho tuku významný psychologický dopad na pacienta.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Celkový injekčne podaný objem a počet liečebných cyklov sa majú individuálne prispôsobiť distribúcii submentálneho tuku a cieľom liečby u daného pacienta.

Do jedného miesta vpichu injekcie podajte 0,2 ml (2 mg); miesta vpichov majú byť vo vzdialenosti 1 cm. Pri jednom liečebnom cykle sa nemá prekročiť maximálna dávka 10 ml (100 mg, čo zodpovedá 50 injekciám).

Môže sa uskutočniť maximálne 6 liečebných cyklov. Väčšina pacientov pozoruje zlepšenie po 2 až 4 liečebných cykloch.

Medzi jednotlivými liečebnými cyklami má byť odstup aspoň 4 týždne.

Aby sa pacient počas podávania injekcie cítil komfortnejšie môžu sa podľa uváženia zdravotníckeho pracovníka podať perorálne analgetiká alebo NSAID (nesteroidné antiflogistiká), topická a/alebo injekčná lokálna anestézia (napr. lidokaín) a/alebo sa môže oblasť vpichu chladit' gélovými chladiacimi vreckami.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

Nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

Starší pacienti (vo veku 65 rokov a starší)

Nie je potrebná úprava dávky. U starších pacientov je potrebná opatrnosť (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Použitie lieku BELKYRA u detí alebo dospievajúcich nie je relevantné.

Spôsob podávania

Tento liek je indikovaný len na subkutánne podávanie.

Liek BELKYRA majú podávať len lekári s príslušnou kvalifikáciou, odbornými skúsenosťami s liečbou a znalosťami anatómie submentálnej oblasti. Ak to národné usmernenie povoľuje, liek BELKYRA môžu pod dohľadom lekára podávať príslušne kvalifikovaní zdravotnícki pracovníci. Bezpečnosť a účinnosť použitia lieku BELKYRA závisia od výberu vhodného pacienta, čo zahŕňa znalosť predchádzajúcich zákrokov v anamnéze pacienta a ich potenciál zmeniť povrchovú anatómiu krku. Použitie lieku BELKYRA sa má starostlivo zväžiť u pacientov s nadmerne ochabnutou kožou, vyčnievajúcimi pásmi platyzmy alebo inými stavmi, pri ktorých môže viesť redukcia submentálneho tuku k nežiaducemu výsledku.

Injekcia (injekcie) lieku BELKYRA sa musí (musia) použiť len na jeden cyklus liečby u jedného pacienta a nepoužitý zvyšok lieku sa musí náležite zlikvidovať.

BELKYRA sa dodáva v jednorazových injekčných liekovkách pripravených na použitie. Injekčnú liekovku pred použitím niekoľkokrát jemne prevráťte. Neried'te.

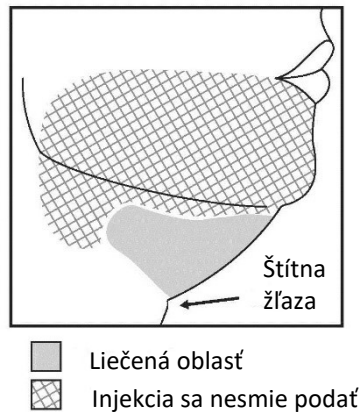
Pri podávaní injekcií lieku BELKYRA zaved'te ihlu kolmo na kožu.

Zavedenie ihly vzhľadom na dolnú čeľusť je veľmi dôležité, pretože znižuje možnosť poškodenia marginálneho mandibulárneho nervu – motorickej vetvy tvárového nervu. Poškodenie nervu sa prejavuje asymetrickým úsmevom v dôsledku parézy depresorov pery.

Aby sa predišlo poškodeniu marginálneho mandibulárneho nervu:

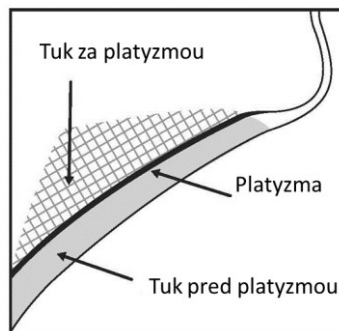
- Nepodávajte injekciu nad dolnou hranicou dolnej čeľuste.
- Nepodávajte injekciu do oblasti vymedzenej líniou 1 – 1,5 cm pod dolnou hranicou (od hrany dolnej čeľuste k brade).
- Injekciu lieku BELKYRA podávajte len do cieľovej liečenej oblasti submentálneho tuku (pozri obrázky 1 a 3).

Obrázok 1: Vyhnite sa oblasti marginálneho mandibulárneho nervu



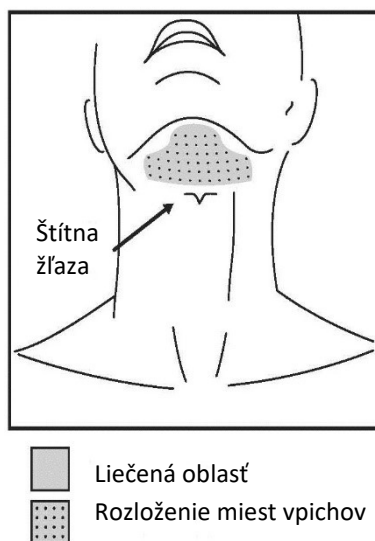
Nepodávajte injekciu do platyzmy. Pred každým liečebným cyklom prehmatajte submentálnu oblasť, čím sa overí, že množstvo submentálneho tuku je dostatočné a identifikuje sa podkožný tuk medzi dermou a platyzmou (tuk pred platyzmou) v cieľovej liečenej oblasti (obrázok 2).

Obrázok 2: Sagitálny pohľad na oblasť platyzmy



Plánovanú liečenú oblasť označte chirurgickým perom a aplikáciou jednorazovej mriežky na označenie kože (1 cm²), vyznačte miesta aplikácie injekcie (obrázky 2 a 3).

Obrázok 3: Liečená oblasť a rozloženie miest vpichov



Nepodávajte injekciu lieku BELKYRA mimo vymedzenú oblasť aplikácie.

Injekčný roztok sa má pred použitím vizuálne skontrolovať. Majú sa použiť len číre, bezfarebné roztoky bez viditeľných častíc.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na kyselinu deoxycholovú alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Prítomnosť infekcie v navrhnutých miestach podania injekcie.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Len na subkutánne použitie.

Injekcie do citlivých oblastí alebo v ich blízkosti

Nepodávajte injekciu vo vzdialenosti 1 až 1,5 cm od citlivých anatomických štruktúr.

Injekcia lieku BELKYRA sa nemá podávať do marginálnej mandibulárnej vetvy tvárového nervu ani v jej blízkosti, aby sa predišlo novej motorickej neuropriaxii, ktorá sa prejavuje ako asymetrický úsmev alebo slabosť tvárových svalov. V klinických skúšaní bolo poškodenie nervov dočasné a všetky prípady odzneli.

Je potrebné dbať na to, aby nedošlo k neúmyselnej intradermálnej alebo intramuskulárnej injekcii. BELKYRA sa má injekčne podávať do stredu hĺbky podkožného tukového tkaniva, ktoré sa nachádza v submentálnej oblasti pred platyzmou. Nesprávne techniky podávania injekcie, ako sú povrchové injekcie, injekcie do krvných ciev a podávanie injekcií bez znázorneného rozloženia miest vpichov, môžu spôsobiť ulceráciu a nekrózu kože, ako aj zjazvenie kože (pozri časť 4.8). Počas podávania injekcie sa ihla nesmie vyťahovať z podkožného tuku, pretože sa môže zvýšiť riziko intradermálnej expozície a novej ulcerácie a nekrózy kože. Ak sa v mieste podania injekcie vyskytne ulcerácia alebo nekróza, BELKYRA sa už nesmie podať znova. Boli hlásené prípady infekcie v mieste vpichu, z ktorých niektoré zahŕňali celulitídu a absces, ktoré si vyžadovali ďalšiu liečbu. Zvážte pozastavenie nasledujúceho cyklu liečby liekom BELKYRA, kým infekcia v mieste vpichu nevyzmižne.

Je potrebné dbať na to, aby nedošlo k neúmyselnej aplikácii injekcie priamo do tepny alebo žily, pretože môže spôsobiť poškodenie ciev.

Vyhňte sa injekcii do slinných žliaz, štítnej žľazy, lymfatických uzlín a svalov.

Bezpečnosť a účinnosť lieku BELKYRA sa nestanovila pri použití mimo oblastí submentálneho tuku (submental fat, SMF) ani pri vyšších dávkach, ako sú odporúčané. BELKYRA sa nemá používať u obéznych pacientov (BMI \geq 30) ani u pacientov s telesnou dysmorfickou poruchou.

Už existujúce stavy/liečby v liečenej oblasti alebo v jej blízkosti

Pred použitím lieku BELKYRA treba u pacientov vykonať skrining iných možných príčin submentálnej konvexnosti/plnosti (napr. tyreomegália a lymfadenopatia krku).

Pri podaní lieku BELKYRA v prítomnosti zápalu alebo indurácie na navrhnutom mieste (navrhnutých miestach) podania injekcie alebo u pacientov s príznakmi dysfágie je potrebná opatrnosť.

Pri podaní lieku BELKYRA pacientom, ktorí už mali chirurgický alebo estetický zákrok v submentálnej oblasti je potrebná opatrnosť. Zmeny v anatómii/anatomických orientačných bodoch alebo prítomnosť zjazveného tkaniva môžu mať vplyv na bezpečné podanie lieku BELKYRA alebo na dosiahnutie žiaduceho výsledku.

Starší pacienti

Klinické štúdie s liekom BELKYRA nezahŕňali dostatočný počet pacientov vo veku 65 rokov a starších, aby sa zistilo, či reagujú inak ako mladší pacienti; preto je u týchto pacientov potrebná opatrnosť.

Pomocné látky so známym účinkom

Tento liek obsahuje 4,23 mg sodíka v každom ml, čo zodpovedá 0,2 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne klinické interakčné štúdie s liekom BELKYRA.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Reprodukčné štúdie sa uskutočnili na potkanoch a králikoch pri expozíciách, ktoré boli až 1,8-násobne (potkan) a 12-násobne (králik) vyššie ako expozícia pri maximálnej odporúčanej dávke u ľudí. Hoci tieto štúdie nepreukázali priame alebo nepriame účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity, pri králikoch sa v štúdií embryo-fetálnej toxicity zaznamenali nepresvedčivé nálezy neprítomnosti stredného pľúcneho laloka (pozri časť 5.3).

Nie sú k dispozícii primerané a náležite kontrolované štúdie u gravidných žien. Z preventívnych dôvodov je vhodnejšie vyhnúť sa používaniu lieku BELKYRA počas gravidity.

Dojčenie

Nie sú k dispozícii žiadne informácie o prítomnosti kyseliny deoxycholovej v materskom mlieku, o účinkoch lieku na dojčené dieťa ani o účinkoch lieku na tvorbu mlieka. Neuskutočnili sa štúdie u dojčiacich matiek, preto treba pri podávaní lieku BELKYRA dojčiacej žene postupovať opatrne.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o fertilitate.

U samcov ani samíc potkanov BELKYRA neovplyvnila celkovú reprodukčnú výkonnosť ani fertilitu v dávkach do 50 mg/kg, čo u samcov zodpovedá približne 5-násobku a u samíc 3-násobku maximálnej odporúčanej dávky u ľudí (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené nežiaduce účinky hlásené u pacientov liečených liekom BELKYRA v klinických štúdiách hodnotiacich používanie lieku BELKYRA pri liečbe submentálneho tuku alebo boli hlásené u pacientov v období po uvedení lieku na trh.

V klinických štúdiách sa hodnotili nežiaduce účinky s nasledujúcimi frekvenciami:

- veľmi časté ($\geq 1/10$);
- časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$);
- menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$);
- zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$);

- veľmi zriedkavé (< 1/10 000);
- neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Poruchy nervového systému	časté	bolesť hlavy
	menej časté	dysgeuzia
	neznáme	orálna hypestézia, orálna parestézia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	menej časté	dysfónia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	časté	dysfágia, nauzea
Poruchy kože a podkožného tkaniva	časté	napnutie kože
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	veľmi časté	v mieste vpichu injekcie: bolesť, edém, opuch, anestézia, hrčka, hematóm, parestézia, indurácia, erytém, pruritus
	časté	v mieste vpichu injekcie: hemorágia, diskomfort, pocit tepla, zmena zafarbenia
	menej časté	v mieste vpichu injekcie: alopecia, urtikária, vred, hypersenzitivita, jazva**
	neznáme	v mieste vpichu injekcie: hypestézia, nekróza*, nekróza artérie, infekcia v mieste vpichu***
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	časté	v mieste vpichu injekcie: poškodenie nervov
	neznáme	poškodenie ciev v dôsledku neúmyselnej intravaskulárnej injekcie

* Nežiaduce reakcie súvisiace s nekrozou v mieste podania injekcie boli hlásené ako nekróza tukového tkaniva, nekróza, nekróza kože a nekróza mäkkého tkaniva. Tieto reakcie sa vyskytli v okolí liečenej oblasti, pričom postihnutá oblasť bola v rozmedzí 0,5 cm až 3 cm. V zriedkavých prípadoch bola postihnutá celá submentálna oblasť.

** Zjazvenie v mieste vpichu injekcie bolo hlásené ako dôsledok ulcerácie alebo nekrózy kože (pozri časť 4.4) a ako zjazvené tkanivo po vpichu injekcie.

*** Boli hlásené infekcie v mieste vpichu, z ktorých niektoré zahŕňali celulitídu a absces (pozri časť 4.4).

Celkovo väčšina nežiaducich reakcií ustúpila v období medzi dvoma cyklami liečby. Nežiaduce reakcie uvedené v nasledujúcej tabuľke vychádzajú z výsledkov štyroch štúdií fázy 3 u pacientov (n = 758) liečených liekom BELKYRA – tieto nežiaduce reakcie trvali dlhšie ako 4-týždňové odstupy medzi dvoma cyklami liečby.

Nežiaduce reakcie	BELKYRA	Priemerný čas do vymiznutia reakcie^a (rozmedzie)
Poškodenie nervu v mieste vpichu injekcie	3,6 %	53 dní (1 – 334 dní)
Indurácia v mieste vpichu injekcie	23,4 %	41 dní (1 – 292 dní)
Hrčka v mieste vpichu injekcie	12,0 %	48 dní (1 – 322 dní)
Bolesť v mieste vpichu injekcie	74,1 %	12 dní (1 – 333 dní)
Senzorické príznaky v mieste vpichu injekcie	66,4 %	46 dní (1 – 349 dní)
Anestézia v mieste vpichu injekcie	61,6 %	50 dní (1 – 349 dní)
Parestézia v mieste vpichu injekcie	11,3 %	27 dní (1 – 297 dní)

Nežiaduce reakcie	BELKYRA	Priemerný čas do vymiznutia reakcie ^a (rozmedzie)
Opuch v mieste vpichu injekcie	78,6 %	15 dní (1 – 218 dní)
Dysfágia	1,5 %	22 dní (1 – 142 dní)

^a Týka sa len skupiny s liekom BELKYRA.

Niektoré lokálne reakcie hlásené v klinických štúdiách, ako je indurácia, hrčka, anestézia, bolesť a opuch v mieste vpichu injekcie a poškodenie motorického nervu v mieste vpichu injekcie, sa počas trvania klinických štúdií nezlepšili.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

U ľudí neboli hlásené žiadne prípady predávkovania liekom BELKYRA.

Injekcia väčšieho objemu alebo zmenšenie vzdialenosti medzi vpichmi injekcií lieku BELKYRA môžu zvýšiť riziko lokálnych nežiaducich účinkov. Počas klinických štúdií skúmajúcich dávky do 200 mg boli reakcie v neliečenej oblasti alebo systémové nežiaduce reakcie zriedkavé.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: iné dermatologiká, ATC kód: D11AX24

Mechanizmus účinku

Kyselina deoxycholová je cytolytický liek, ktorý po injekčnom podaní do lokalizovaného podkožného tuku, fyzikálnym spôsobom naruší bunkovú membránu adipocytov. Deštrukcia adipocytov vyvolá v tkanive odpoveď, pri ktorej sú do tejto oblasti priťahované makrofágy, aby odstránili zvyšky buniek a lipidy, ktoré sa potom odstránia prirodzenými procesmi. Potom dochádza ku vzniku fibroblastov a pozoruje sa zhrubnutie fibrózných sept, čo naznačuje zvýšenie celkového kolagénu (t. j. neokolagenéza).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Uskutočnili sa štyri randomizované, multicentrické, dvojito zaslepené, placebo kontrolované skúšania fázy 3 (2 rovnaké štúdie sa uskutočnili v Európskej únii [EÚ] a 2 rovnaké skúšania sa uskutočnili v Severnej Amerike) na vyhodnotenie lieku BELKYRA pri liečbe konvexnosti alebo plnosti súvisiacej so submentálnym tukom (SMF, submental fat) a na posúdenie s ňou spojeného psychologického dopadu. Vo všetkých skúšaní sa primárne cieľové ukazovatele (primary endpoints) merali 12 týždňov po poslednej liečbe. V každom skúšaní fázy 3 boli splnené primárne cieľové ukazovatele účinnosti a z hľadiska psychologického dopadu sa v porovnaní s placebo preukázalo zlepšenie.

Skúšaní sa zúčastnili dospelí (vo veku od 19 do 65 rokov) so stredne závažnou alebo závažnou konvexnosťou alebo plnosťou súvisiacou so SMF (t. j. 2. alebo 3. stupeň na 5-bodovej stupnici, kde 0 = neprítomný, 4 = extrémny), pričom výsledky hodnotil lekár aj pacient. Pacienti dostali v 28-dňových intervaloch buď placebo (n = 746) alebo liek BELKYRA – v skúšaní uskutočnených v EU maximálne 4 liečby a v skúšaní uskutočnených v Severnej Amerike maximálne 6 liečob

(n = 757 vo všetkých 4 štúdiách). Liečba sa ukončila vtedy, keď sa dosiahla žiaduca odpoveď. Objem injekcie na jedno miesto podania do tkaniva SMF bol 0,2 ml s odstupom 1 cm, čo je tiež vyjadrené dávkou na danú oblasť ako 2 mg/cm². Pri každom liečebnom cykle bolo povolených maximálne 100 mg (10 ml) na celú liečenú oblasť.

Priemerný vek v skúšaniach, ktoré sa uskutočnili v EÚ, bol 46 rokov a priemerný BMI bol 26. Väčšinu pacientov tvorili ženy (75 %) a belosi (94 %). Na začiatku malo podľa hodnotenia lekára 68 % pacientov stredne závažný SMF a 32 % pacientov závažný SMF. V skúšaniach uskutočnených v Severnej Amerike bol priemerný vek 49 rokov a priemerný BMI bol 29 kg/m². Väčšinu pacientov tvorili ženy (85 %) a belosi (87 %). Na začiatku malo podľa hodnotenia lekára 51 % pacientov stredne závažný SMF a 49 % pacientov malo závažný SMF.

Ko-primárne hodnotenie účinnosti (co-primary efficacy assessments) v skúšaniach v EÚ zahŕňalo hodnotenie SMF lekárom (clinician-reported rating of SMF, CR-SMFRS) a hodnotenie spokojnosti pacientom (Subject Self Rating Scale, SSRS). Posudzovalo sa aj hodnotenie SMF pacientom (patient-reported rating of SMF, PR-SMFRS). Psychologický dopad SMF sa hodnotil pomocou viacerých meraní vrátane Derrifordovej stupnice vzhľadu-24 (Derriford Appearance Scale-24, DAS-24), kvality života podľa vzhľadu tela (body image quality of life inventory, BIQLI) a stupnice dopadu SMF hodnotenej pacientom (patient-reported SMF impact scale, PR-SMFIS), čo bol dotazník zahŕňajúci 6 položiek (hodnotenie pocitu šťastia, nepohodlia, sebavedomia, rozpakov, staršieho vzhľadu alebo nadváhy). V skupine liečenej liekom BELKYRA sa v porovnaní so skupinou s placebom častejšie pozorovali štatisticky významné zlepšenia v hodnotení SMF lekárom a pacientom, spokojnosť pacienta a zníženie psychologického dopadu SMF (tabuľka 1). Zníženie objemu SMF sa potvrdilo meraniami pomocou posuvného meradla.

V štúdiách, ktoré sa uskutočnili v Severnej Amerike, bolo ko-primárne hodnotenie účinnosti založené na zlepšení submentálnej konvexnosti alebo plnosti aspoň o 2 stupne a aspoň o 1 stupeň v kombinovanom hodnotení SMF lekárom (CR-SMFRS) a pacientom (PR-SMFRS) 12 týždňov po poslednej liečbe. Psychologický dopad SMF sa hodnotil pomocou rovnakého 6-položkového dotazníka ako v skúšaniach v EÚ. Okrem toho sa zmeny objemu SMF u podskupiny pacientov (n = 449, kombinované skúšania) stanovovali pomocou magnetickej rezonancie (MRI). Zníženie objemu SMF sa potvrdilo oboma – MRI aj posuvným meradlom.

Tabuľka 1 nižšie uvádza odpoveď hodnotenú lekárom – zlepšenie o 1 stupeň (CR-SMFRS), hodnotenie spokojnosti pacientom (SSRS) a zlepšenie psychologického dopadu (PR-SMFIS), ktoré sa týkali všetkých štyroch skúšaní fázy 3. Obrázok 4 znázorňuje miery odpovedí na základe hodnotení SMF lekárom pri každej návšteve v rámci štúdie.

Tabuľka 1: Hodnotenie SMF lekárom a pacientom, spokojnosť a psychologický dopad 12 týždňov po poslednej liečbe

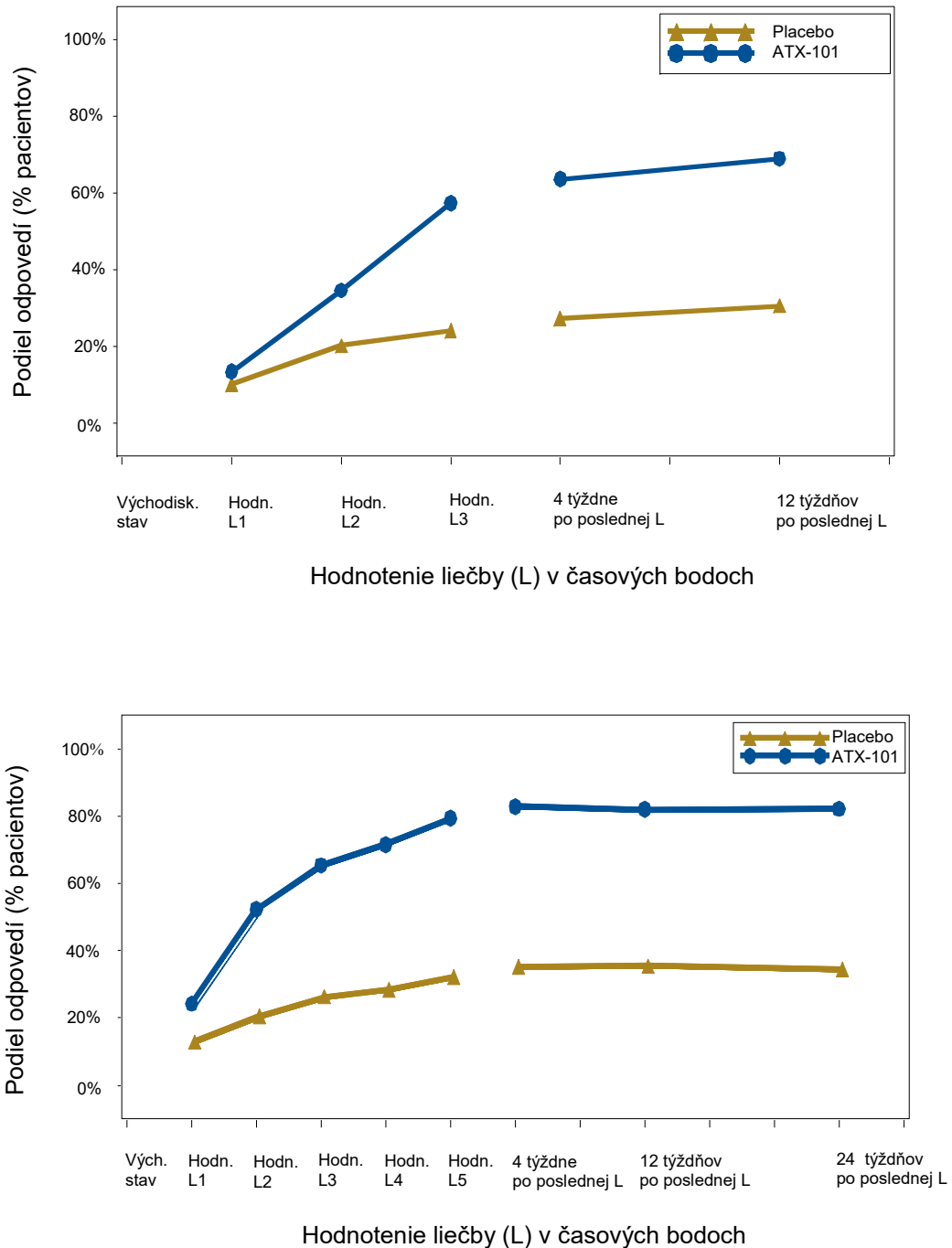
Cieľový ukazovateľ	Skúšania uskutočnené v EÚ ^a		Skúšania uskutočnené v Severnej Amerike ^b	
	BELKYRA (n = 243)	placebo (n = 238)	BELKYRA (n = 514)	placebo (n = 508)
Odpoveď hodnotená lekárom – zlepšenie o 1 stupeň (CR-SMFRS) ^c	63,8 %	28,6 %	78,5 %	35,3 %
Odpoveď hodnotená pacientom – zlepšenie o 1 stupeň (PR-SMFRS) ^c	63,1 %	34,3 %	80,3 %	38,1 %
Hodnotenie spokojnosti pacientom (SSRS) ^d	65,4 %	29 %	69,1 %	30,5 %
Psychologický dopad (PR-SMFIS) – priemerné percentuálne zlepšenie oproti východiskovým hodnotám ^e	44,6 %	18,0 %	48,6 %	17,3 %

^a Povolené maximálne 4 liečebné cykly.

^b Povolených maximálne 6 liečebných cyklov.

- c Hodnotenie SMF lekárom zlepšené aspoň o 1 stupeň (CR-SMFRS) 12 týždňov po poslednom cykle liečby.
- d Hodnotenie pacientom „mimoriadne spokojný“, „spokojný“ alebo „trochu spokojný“ na stupnici SSRS 12 týždňov po poslednom cykle liečby.
- e Priemerné percentuálne zlepšenie oproti východiskovým hodnotám vypočítané ako priemerná zmena PR-SMFIS oproti východiskovým hodnotám vydelená priemerom východiskových hodnôt.

Obrázok 4: Hodnotenie SMF lekárom – zlepšenie o 1 stupeň (CR-SMFRS); podiely odpovedí pri každej návšteve v rámci štúdie; súhrnné údaje zo skúšaní v EÚ (horný graf) a zo skúšaní v Severnej Amerike (dolný graf)*



* p < 0,001 pre všetky časové body, BELKYRA oproti placebo.

Napriek tomu, že sa u väčšiny pacientov znížili objemy SMF, u 90,0 % pacientov v skúšaniach v EÚ a u 92 % pacientov v skúšaniach v USA/Kanade sa v skóre týkajúcom sa ochabnutosti kože nepozorovala 12 týždňov po poslednej liečbe žiadna zmena (68,9 % a 70,5 %) alebo zlepšenie (21,6 % a 22,9 %) oproti východiskovým hodnotám.

Po liečbe liekom BELKYRA sa hodnotila dlhodobá bezpečnosť a udržanie účinku liečby. Podskupina pacientov, ktorí reagovali na liečbu liekom BELKYRA, pokračovala v tomto sledovaní, v ktorom sa udržanie účinku liečby preukázalo až na 5 rokov.

Pediatrická populácia

Použitie lieku BELKYRA sa neodporúča u osôb mladších ako 18 rokov.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom BELKYRA vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe stredne závažnej až závažnej konvexnosti alebo plnosti súvisiacej so submentálnym tukom u dospelých, keď má prítomnosť submentálneho tuku psychologický dopad na pacienta (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Plazmatické hladiny endogénnej kyseliny deoxycholovej sú vysoko variabilné u každého jednotlivca aj medzi nimi navzájom; väčšina tejto prirodzenej sekundárnej žlčovej kyseliny je viazaná v enterohepatálnom obehovom systéme.

Farmakokinetika exogénnej kyseliny deoxycholovej podávanej v rámci liečby liekom BELKYRA sa porovnávala oproti tomuto endogénnemu prostrediu.

Absorpcia

Kyselina deoxycholová obsiahnutá v lieku BELKYRA sa po subkutánnej injekcii rýchlo absorbuje. Po podaní maximálnej odporúčanej jednorazovej liečebnej dávky lieku BELKYRA (100 mg) sa maximálne plazmatické koncentrácie (priemerná C_{max}) pozorovali s mediánom t_{max} 6 minút po injekcii. Priemerná hodnota C_{max} bola 1 036 ng/ml, čo je 2,3-násobne vyššia hodnota ako priemerné hodnoty C_{max} pozorované počas 24-hodinového východiskového endogénneho obdobia bez lieku BELKYRA. Pri maximálnej odporúčanej jednorazovej liečebnej dávke (100 mg) bola expozícia kyseline deoxycholovej (AUC_{0-24}) v porovnaní s endogénnou expozíciou menšia ako 2-násobok. Plazmatická AUC_{0-24} sa zvyšovala úmerne k dávke až do 100 mg. Plazmatické hladiny kyseliny deoxycholovej sa po liečbe vrátili do endogénneho rozpätia do 24 hodín. Pri navrhutej frekvencii liečby sa kumulácia neočakáva.

Distribúcia

Distribučný objem sa odhadol na 193 l a nezávisí od dávky až do 100 mg. Kyselina deoxycholová sa vo veľkej miere viaže na proteíny v plazme (98 %).

Eliminácia

Endogénna kyselina deoxycholová je produkt metabolizmu cholesterolu a vylučuje sa v nezmenenej forme stolicou. Kyselina deoxycholová z lieku BELKYRA sa pripája k endogénnym žlčovým

kyselinám a vylučuje sa spolu s endogénnou kyselinou deoxycholovou. Kyselina deoxycholová sa z krvi do žlče eliminuje pečeňovými transportnými proteínmi bez významného prispenia metabolizmu.

Kyselina deoxycholová nie je *in vitro* inhibítor enzýmov CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 a 3A4. Na klinickej úrovni kyselina deoxycholová neindukovala enzýmy CYP1A, 2B6 a 3A.

Kyselina deoxycholová nie je *in vitro* inhibítor transportérov BSEP, MRP2, MRP4, MDR1, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP2B1 a ASBT. Kyselina deoxycholová inhibovala *in vitro* NTCP s IC50 2,14 µM.

Porucha funkcie obličiek

BELKYRA sa neskúmala u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Žlčové kyseliny vrátane kyseliny deoxycholovej sa vylučujú močom v zanedbateľných množstvách; porucha funkcie obličiek pravdepodobne neovplyvňuje farmakokinetiku kyseliny deoxycholovej.

Porucha funkcie pečene

BELKYRA sa neskúmala u pacientov s poruchou funkcie pečene. Vzhľadom na prerušované podávanie dávok, malú podanú dávku, ktorá predstavuje približne 3 % celkového množstva žlčových kyselín a vysoko variabilné hladiny endogénnej kyseliny deoxycholovej, nie je pravdepodobné, že by bola farmakokinetika kyseliny deoxycholovej po podaní injekcie lieku BELKYRA ovplyvnená poruchou funkcie pečene.

Starší pacienti

Nie je potrebná úprava dávkovania. U starších pacientov je potrebná opatrnosť (pozri časť 4.4).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Karcinogenita

V štúdiách toxicity po opakovanom podávaní trvajúcich až 6 mesiacov u potkanov a 9 mesiacov u psov sa nezistili lokálne ani systémové preneoplastické reakcie na subkutánne podávanie lieku BELKYRA. V týchto štúdiách bola maximálna zamýšľaná klinická dávka prekročená u potkanov a psov 2,5- až 12,5-násobne (na základe mg/miesto vpichu) a 2- až 3-násobne (na základe kvantifikovanej systémovej expozície). Na rozdiel od zamýšľaného maximálneho klinického režimu podávania injekcií raz za mesiac maximálne počas 6 cyklov sa injekcie lieku BELKYRA podávali dvakrát mesačne, celkom maximálne 13 dávok potkanom a 20 dávok psom. Neuskutočnili sa žiadne štúdie karcinogenity s liekom BELKYRA.

Genotoxicita

Liek BELKYRA bol negatívny v štandardnej sérii genetických toxikologických testov *in vitro* (mikrobiálny test reverzných mutácií a test chromozómových aberácií) a *in vivo* (test mikrojadier).

Vývinová toxicita

V štúdiu embryu-fetálnej toxicity sa u králikov zaznamenali nepresvedčivé nálezy neprítomnosti stredného pľúcneho laloka. Tento nález bol významne zvýšený v skupine s dávkou 30 mg/kg, ale bol evidentný aj pri najnižšej koncentrácii 10 mg/kg. Táto dávka bola spojená s lokálnou toxicitou pre matku. Klinický význam tohto zistenia nie je jasný.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

voda na injekcie
chlorid sodný
hydroxid sodný (na rozpustenie a úpravu pH)
bezvodý hydrogenfosforečnan sodný
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

30 mesiacov

Tento liek sa musí použiť ihneď po prepichnutí zátky na injekčnej liekovke. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky uchovávaní počas používania zodpovedá používateľ.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Podmienky na uchovávanie po prvom otvorení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčný roztok v injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou (chlórbutylová guma) a obrubou (hliník) s odnímateľným viečkom (polypropylén).

Jedna škatuľka obsahuje 4 injekčné liekovky. Každá injekčná liekovka obsahuje 2 ml injekčného roztoku.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Každá injekčná liekovka je určená na použitie len u jedného pacienta. Po použití zlikvidujte akýkoľvek nespotrebovaný zvyšok lieku.

BELKYRA sa na injekčné podanie pripraví nasledovným spôsobom:

1. Z injekčnej liekovky odstráňte odnímateľné viečko a očistite prepichovateľnú zátku injekčnej liekovky antiseptikom. Liek nepoužívajte, ak je injekčná liekovka, tesnenie alebo odnímateľné viečko poškodené.
2. Na sterilnú jednorazovú 1 ml injekčnú striekačku nasadíte sterilnú ihlu s veľkým priemerom.
3. Sterilnou ihlou s veľkým priemerom prepichnete zátku na injekčnej liekovke a do 1 ml injekčnej striekačky natiahnete 1 ml lieku BELKYRA.
4. Injekčnú ihlu s veľkým priemerom vymeňte za injekčnú ihlu 30 G (alebo menšiu) s dĺžkou 12,7 mm (0,5 palca). Pred injekčným podaním lieku do podkožného tuku odstráňte zo striekačky všetky vzduchové bubliny.
5. Pri naťahovaní zvyšného obsahu injekčnej liekovky zopakujte 3. a 4. krok.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AbbVie s.r.o.
Karadžičova 10
821 08 Bratislava
Slovenská republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

46/0463/16-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 27. október 2016
Dátum posledného predĺženia registrácie: 2. január 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2023