

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 184 μ mol (nebo 4,23 mg) sodíku z chloridu sodného, hydroxidu sodného a hydrogenfosforečnanu sodného.

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 výkonů 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 úkonu nemá být překročena maximální dávka 10 ml (100 mg odpovídající 50 injkcím).

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

Časový interval mezi léčebnými výkony 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 nadměrně volnou kůží, výraznými pásmy platysmy nebo jinými stavy, u kterých může redukce submentálního tuku vést k nežádoucímu výsledku.

Přípravek BELKYRA smí být použit pouze k jednomu léčebnému výkonu 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.

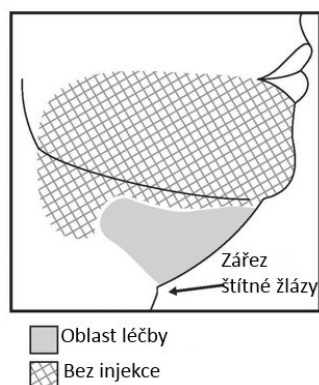
Při aplikaci injekce s přípravkem BELKYRA umístěte jehlu kolmo k pokožce.

Umístění jehly vůči čelisti je velmi důležité, protože snižuje riziko poranění okrajového čelistního nervu, motorické větve obličejového nervu. Poranění nervu se projevuje nesymetrickým úsměvem způsobeným parézou depresoru rtu.

Dodržením následujících pokynů se předejde poranění části mandibulárního nervu:

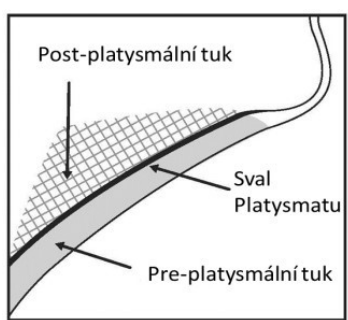
- Neaplikujte injekci nad dolní okraj mandibuly.
- Neaplikujte injekci do oblasti definované 1–1,5cm linií pod dolním okrajem mandibuly (od úhlu mandibuly k bradě).
- Aplikujte přípravek BELKYRA injekčně pouze v cílové oblasti submentálního tuku (viz obrázky 1 a 3).

Obrázek 1. Vyhněte se oblasti okrajového mandibulárního nervu



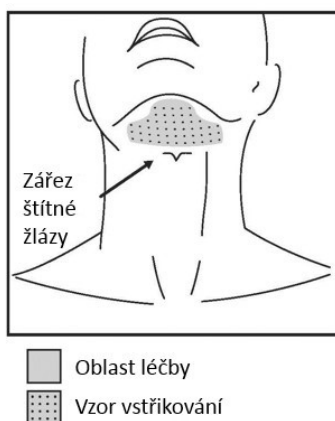
Neaplikujte injekci do platysmatu. Před každým léčebným výkonem prohmatejte submentální oblast, ověřte, že je množství submentálního tuku dostatečné, a zjistěte subkutánní tuk mezi dermis a platysmatem (pre-platysmální tuk) v cílové oblasti ošetření (obrázek 2).

Obrázek 2. Předozadní pohled na oblast platysmatu



Ohraničte oblast plánovaného léčebného výkonu chirurgickým fixem a aplikací 1 cm² injekční mřížky 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. Použít se mohou pouze čiré 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 nemá být aplikován do okraje čelistní větve lícního nervu nebo v její blízkosti, aby nenastala možnost motorické neurapraxie, která se projevuje jako nesymetrický úsměv nebo ochablost obličejových svalů. V klinických studiích bylo poranění lícního nervu dočasné a ve všech případech došlo k nápravě.

Je třeba dbát na to, aby nedošlo k neúmyslnému intradermálnímu nebo intramuskulárnímu vpichu. Přípravek BELKYRA má být injekčně aplikován do středu preplatysmální 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 nikdy nesmí znovu podávat, pokud se vyskytne ulcerace nebo nekróza v místě vpichu injekce.

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 výkony 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 výkon 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.

Dieta s nízkým obsahem sodíku

Tento přípravek obsahuje 184 μ mol (nebo 4,23 mg) sodíku na 1 ml. Nutno vzít v úvahu u pacientů na dietě s nízkým obsahem 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 lidí. Ačkoli tyto studie neprokázaly přímé ani nepřímé škodlivé účinky, co se týče reprodukční toxicity, v embryonálně-fetální studii toxicity (viz bod 5.3) byly u králíků zjištěny neprůkazné nálezy o chybějícím středním plicním laloku.

Nebyly provedeny žádné adekvátní a dobře kontrolované studie u těhotných žen. V rámci bezpečnostních opatření se nemá přípravek BELKYRA během těhotenství používat.

Kojení

Nejsou k dispozici žádné informace o přítomnosti kyseliny deoxycholové v lidském mléce, účincích tohoto přípravku na kojené dítě ani účincích tohoto léku na produkci 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 obecný reprodukční výkon ani fertilitu u samců ani samic potkanů v dávkách až 50 mg/kg, což odpovídá přibližně 5násobku, respektive 3násobku maximální doporučené dávky u lidí (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 četnostmi:

- 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).

Třída 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 tkáně	Časté	Napnutí kůže
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Místo vpichu: bolest, edém, zduření, necitlivost, uzliny, hematom, parestezie, indurace, erytém, pruritus.
	Časté	Místo vpichu: krvácení, diskomfort, pocit horka, změna barvy.
	Méně časté	Místo vpichu: alopecie, urtikarie, vřed, hypersenzitivita, jizva**.
	Není známo	Místo podání injekce: Hypestezie, nekróza*, nekróza arterie.
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Časté	Poranění nervu v místě vpichu
	Není známo	Poranění cévy v důsledku neúmyslné intravaskulární injekce

* Byly hlášeny nežádoucí účinky spojené s nekrózou v místě vpichu injekce, jako např. nekróza tukové tkáně, nekróza, nekróza kůže a nekróza 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 nekrózy (viz bod 4.4) a jako zjizvená tkáň po vpichu.

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 užívající 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 reakce

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 s přípravkem BELKYRA u lidí.

Lze očekávat, že zvýšení objemu injekcí nebo zmenšení odstupů 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. neokolagenózu).

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 výkony ve studiích prováděných v EU a až 6 výkonů ve studiích prováděných v Severní Americe s přípravkem BELKYRA (n=757 pro všechny 4 studie) nebo s placebem (n=746) v 28denních intervalech. Léčebný výkon 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 výkonu 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 začátku léčebného výkonu 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 (CR-SMFRS) a pacientovo hodnocení vlastní spokojenosti (SSRS). Hodnocení submentálního tuku uváděné samotným pacientem (PR-SMFRS) bylo rovněž posuzováno. Psychologický dopad submentálního tuku byl hodnocen pomocí několika ukazatelů včetně Derrifordovy škály vzhledu 24 (DAS-24), Body Image Quality of Life Inventory (BIQLI) a 6položkového dotazníku škály dopadu submentálního tuku podle hlášení pacienta (PR-SMFIS) (hodnotícího štěstí, obtěžování, nespělost, rozpaky, dojem 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 koprimární 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 výkonu. Psychologický dopad SMF byl hodnocen pomocí stejného 6položkového dotazníku jako ve studiích v EU. Kromě toho byly změny v objemu submentálního tuku hodnoceny na podmnožině 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 jednostupňové lékařské reakce (CR-SMFRS), reakce spokojenosti pacienta (SSRS) a 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 výkonu

	Studie prováděné v EU ^a		Studie prováděné v Severní Americe ^b	
	BELKYRA (n=243)	Placebo (n=238)	BELKYRA (n=514)	Placebo (n=508)
Cílový parametr				
Jednostupňová reakce lékaře (CR-SMFRS) ^c	63,8 %	28,6 %	78,5 %	35,3 %
Jednostupňová reakce pacienta (PR-SMFRS) ^c	63,1 %	34,3 %	80,3 %	38,1 %
Reakce spokojenosti pacienta (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 Povoleno až 4 léčebné výkony

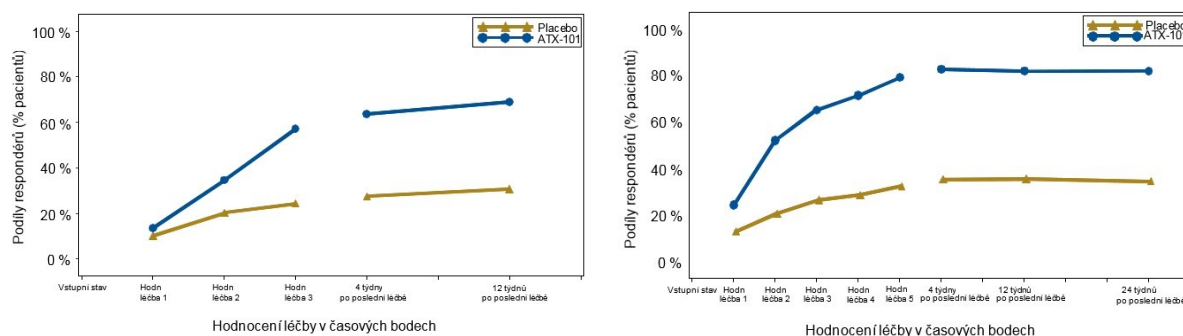
^b Povoleno až 6 léčebných výkonů

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

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

^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 jednostupňových 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 objemů submentálního tuku, 90,0 % pacientů ve studiích v EU a 92 % pacientů ve studiích v USA/Kanadě nevykázalo ve srovnání se začátkem léčby 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 podmnnožina 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 předkládat výsledky studií přípravku 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 skrze léčebný výkon přípravkem BELKYRA byla s tímto endogenním prostředím porovnána.

Absorpce

Kyselina deoxycholová obsažená v přípravku BELKYRA se po subkutánní injekci rychle absorbuje. Po podávání 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 výkonu navrátily k endogennímu rozsahu během 24 hodin. Při navrhovaném intervalu léčebných výkonů se neočekává žádná akumulace.

Distribuce

Distribuční objem byl odhadnut na 193 L a nezávisí na dávce až do 100 mg. Deoxycholová kyselina 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 ovlivňovalo farmakokinetiku kyseliny deoxycholové.

Porucha funkce jater

Přípravek BELKYRA nebyl studován u pacientů s poruchou funkce jater. s ohledem na přerušovanou frekvenci dávkování, malou 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 dávkování trvajícím 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 výkonech, 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 závěr 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 závěru není zřejmý.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Voda pro injekci
Chlorid sodný
Hydroxid sodný (na rozpuštění a úpravu pH)
Hydrogenfosforečnan sodný
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, jsou podmínky a doba skladování při používání na 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 odklápecím 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, těsnění 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. Nahrďte jehlu s velkým otvorem jehlou s mírou 30G (nebo menší) 1,25 cm. Odstraňte všechny vzduchové bubliny v injekční stříkačce před injekcí přípravku do podkožního tuku.
5. Pro natažení zbývajících obsahu injekční lahvičky opakujte kroky 3 a 4.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Do 31. 10. 2022:

Allergan Pharmaceuticals International Ltd.
Clonshaugh Business & Technology Park
Dublin 17
D17 E400
Irsko

Od 1. 11. 2022:

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/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

29. 9. 2022