

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

BELKYRA 10 mg/ml raztopina za injiciranje

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine za injiciranje vsebuje 10 mg deoksiholne kisline.  
Ena viala vsebuje 20 mg deoksiholne kisline v 2 ml raztopine.

#### Pomožne snovi z znanim učinkom:

1 ml raztopine vsebuje 184 µmol (ali 4,23 mg) natrija iz natrijevega klorida, natrijevega hidroksida in brezvodnega natrijevega hidrogenfosfata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)

bistra, brezbarvna raztopina brez vidnih delcev

Farmacevtska oblika je uravnana na pH 8,3 s klorovodikovo kislino ali natrijevim hidroksidom in ima toničnost, združljivo z biološkimi tkivi in tekočinami pri osmolalnosti 300 mOsm/kg.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

- Zdravilo BELKYRA je indicirano za zdravljenje zmerne do hude izbočenosti ali polnosti, povezane s submentalno maščobo pri odraslih, kadar ima prisotnost submentalne maščobe pomemben psihološki vpliv na bolnika.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

Skupno injicirano količino in število zdravljenj je treba prilagoditi porazdelitvi submentalne maščobe in ciljem zdravljenja posameznega bolnika.

Injicirajte 0,2 ml (2 mg) na mesto injiciranja, 1 cm narazen. Največji odmerek pri posamičnem zdravljenju ne sme preseči 10 ml (100 mg, kar ustreza 50 injekcijam po 0,2 ml).

Opravite lahko največ 6 posamičnih zdravljenj. Večina bolnikov občuti izboljšanje po 2 do 4 posamičnih zdravljenjih.

Med posamičnimi zdravljenji morajo miniti vsaj 4 tedni.

Za izboljšanje bolnikovega počutja med injiciranjem lahko zdravstveni delavec po svoji presoji uporabi peroralne analgetike ali nesteroidna protivnetna zdravila, na mestu injiciranja pa topikalno in/ali lokalno anestezijo, ki se injicira (npr. lidokain), in/ali hlajenje z ledenimi obkladki, ki vsebujejo gel.

### *Posebne skupine bolnikov*

#### Okvara ledvic

Odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

#### Okvara jeter

Odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

#### Starejši (stari 65 let ali več)

Odmerka ni treba prilagoditi. Pri starejših bolnikih je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

#### Pediatrična populacija

Uporaba zdravila BELKYRA ni smiselna pri otrocih in mladostnikih.

#### Način uporabe

Zdravilo je indicirano samo za subkutano uporabo.

Zdravilo BELKYRA lahko aplicirajo samo zdravniki z ustreznimi kvalifikacijami, strokovnim znanjem na področju zdravljenja in poznavanjem submentalne anatomije. Kadar nacionalne smernice dopuščajo, lahko zdravilo Belkyra pod nadzorom zdravnika aplicirajo ustrezno usposobljeni zdravstveni delavci. Varna in učinkovita uporaba zdravila BELKYRA je odvisna od izbire ustreznega bolnika, kar zajema poznavanje predhodno opravljenih posegov pri bolniku in bolnikovega potenciala za spremembo superficialne vratne anatomije. Pred uporabo zdravila BELKYRA pri bolnikih s pretirano ohlapno kožo, izrazitejšimi platizmami ali drugimi stanji, pri katerih lahko zmanjšanje submentalne maščobe povzroči neželen rezultat, morate dobro razmisliti.

Zdravilo BELKYRA smete uporabiti samo za eno dajanje injekcij(e) pri enem bolniku, preostalo neuporabljeno količino zdravila pa morate ustrezno zavreči.

Zdravilo BELKYRA je pakirano v vialah za enkratno uporabo, pripravljenih za uporabo. Vialo pred uporabo večkrat nežno obrnite. Ne redčite.

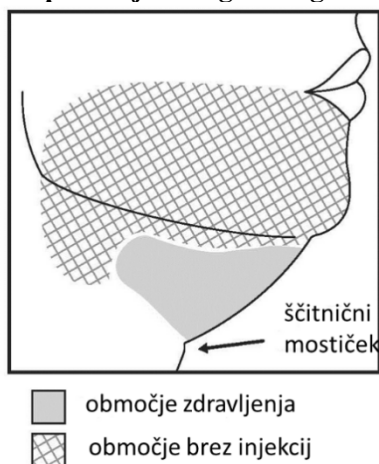
Za injiciranje zdravila BELKYRA vstavite iglo pravokotno na kožo.

Vstavljanje igle glede na spodnjo čeljustnico je zelo pomembno, saj zmanjša možnost poškodb marginalnega mandibularnega živca, motorične veje obraznega živca. Poškodba živca je vidna kot asimetričen nasmeh zaradi pareze depresornih mišic ustnice.

Da bi preprečili poškodbe marginalnega mandibularnega živca:

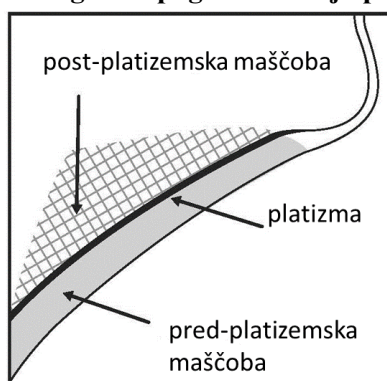
- Ne injicirajte nad spodnjo mejo spodnje čeljustnice.
- Ne injicirajte znotraj območja, ki ga določa 1–1,5 cm črta pod spodnjo mejo (v območju kota, ki poteka od roba spodnje čeljustnice do brade).
- Zdravilo BELKYRA injicirajte samo v ciljnem območju zdravljenja submentalne maščobe (glejte sliki 1 in 3).

**Slika 1: izogibajte se področju marginalnega mandibularnega živca**



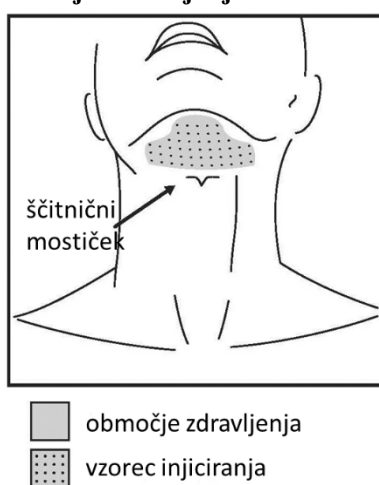
Ne injicirajte v platizmo. Pred vsakim posamičnim zdravljenjem pretipajte submentalno območje, da preverite, ali je submentalne maščobe dovolj, in da prepoznate podkožno maščobo med usnjico ter platizmo (pred-platizemska maščoba) na ciljnem območju zdravljenja (slika 2).

**Slika 2. sagitalni pogled območja platizme**



S kirurškim pisalom orišite načrtovano območje zdravljenja in uporabite 1 cm<sup>2</sup> mrežo za injiciranje, da določite mesta za injiciranje (sliki 2 in 3).

**Slika 3. območje zdravljenja in vzorec injiciranja**



Zdravila BELKYRA ne injicirajte zunaj določenih parametrov.

Raztopino za injiciranje morate pred uporabo vizualno pregledati. Uporabite lahko samo bistro, brezbarvno raztopino brez vidnih delcev.

#### 4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na deoksiholno kislino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Okužba na predvidenem mestu injiciranja.

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo se uporablja samo subkutano.

##### Injiciranje v ranljivo območje ali njegovi bližini

Ne injicirajte v območju 1–1,5 cm od ranljivih anatomskih struktur.

Zdravila BELKYRA ne smete injicirati v marginalno mandibularno vejo obraznega živca ali njeno neposredno bližino, da preprečite morebitno motorično nevrapraksijo, ki se izrazi kot asimetričen nasmeh ali šibkost obraznih mišic. V kliničnih preskušanjih so bile poškodbe živcevčasne in so v vseh primerih izginile.

Bodite pozorni, da ne pride do nenamernega intradermalnega ali intramuskularnega injiciranja. Zdravilo BELKYRA je treba injicirati v sredino pred-platizemskega podkožnega maščobnega tkiva v submentalnem predelu. Neustrezne tehnike injiciranja, kot so površinske injekcije, injekcije v krvne žile in dajanje injekcij brez uporabe mreže za označitev kože, lahko povzročijo razjedo in nekrozo kože kot tudi brazgotinjenje (glejte poglavje 4.8). Med injiciranjem igle ne smete izvleči iz podkožnega maščevja, saj to lahko poveča tveganje za intradermalno izpostavitvev ter morebitno razjedo in nekrozo kože. Če na mestu injiciranja nastane razjeda ali nekroza, se zdravila BELKYRA ne sme dati nikoli več.

Bodite pozorni, da ne pride do nenamernega injiciranja neposredno v arterijo ali veno, saj lahko pride do poškodbe žil.

Ne injicirajte v žleze slinavke, ščitnico, bezgavke in mišice.

Varnosti in učinkovitosti uporabe zdravila BELKYRA zunaj območja submentalne maščobe ali v odmerkih, večjih od priporočenih, niso ugotovili. Zdravila BELKYRA se ne sme uporabljati pri bolnikih, ki imajo prekomerno telesno maso (ITM  $\geq 30$ ), ter pri bolnikih, ki imajo telesno dismorfno motnjo.

##### Obstoječa bolezenska stanja/predhodna zdravljenja na območju zdravljenja ali ob njem

Pred uporabo zdravila BELKYRA bolnike pregledajte in preverite, ali so morda prisotni kakšni drugi vzroki submentalne izbočenosti/polnosti (npr. golša in cervikalna limfadenopatija).

Bodite previdni, če je predvideno območje apliciranja zdravila BELKYRA vneto ali otrdelo, ali pri bolnikih s simptomi disfagije.

Bodite previdni pri aplikaciji zdravila BELKYRA bolnikom, ki so že imeli kirurške ali estetske posege na submentalnem območju. Spremembe anatomije/značilnih lastnosti ali prisotnost brazgotin lahko vplivajo na varnost apliciranja zdravila BELKYRA ali doseganje zelenega rezultata.

##### Starejši

Klinične študije zdravila BELKYRA niso zajele zadostnega števila oseb starih 65 let in več, da bi pokazale, ali se starejše osebe na zdravilo BELKYRA odzivajo drugače kot mlajše. Zato je pri teh bolnikih potrebna previdnost.

#### Nadzorovan vnos natrija

To zdravilo vsebuje 184 µmol (ali 4,23 mg) natrija na ml. To morajo upoštevati bolniki, ki imajo dieto z nadzorovanim vnosom natrija.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študij medsebojnega delovanja z zdravilom BELKYRA niso izvedli.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Nosečnost

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja so bile izvedene na podganah in kuncih pri do 1,8-kratni (podgane) in 12-kratni (kunci) izpostavljenosti največjemu priporočenemu odmerku za ljudi. Čeprav študije ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja, so v študiji embriofetalne toksičnosti pri kuncih zabeležili nejasne ugotovitve glede manjkajočega srednjega pljučnega režnja (glejte poglavje 5.3).

O uporabi pri nosečnicah ni na voljo zadostnih in ustrezno nadzorovanih študij. Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi zdravila BELKYRA bolje izogibati.

##### Dojenje

Informacij o prisotnosti deoksiholne kisline v materinem mleku, o učinkih zdravila na dojene dojenčke, ali učinkih zdravila na nastajanje mleka, ni na voljo. Ker študije na doječih materah niso bile izvedene, morate biti previdni pri apliciranju zdravila BELKYRA doječi ženski.

##### Plodnost

Kliničnih podatkov o plodnosti ni.

Zdravilo BELKYRA ni vplivalo na splošno sposobnost razmnoževanja ali plodnost pri podganjih samecih in samicah, ki so prejeli odmerke do 50 mg/kg, kar ustreza približno 5- oziroma 3-kratni izpostavljenosti največjemu priporočenemu odmerku pri ljudeh (glejte poglavje 5.3).

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli.

#### **4.8 Neželeni učinki**

V spodnji preglednici so navedeni podatki o neželenih učinkih, o katerih so poročali pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom BELKYRA, ki so bili ocenjeni v kliničnih študijah o uporabi zdravila BELKYRA za zdravljenje submentalne maščobe, ali pri bolnikih, ki so bili ocenjeni v obdobju trženja.

V kliničnih študijah so naslednje neželene učinke ocenili z naslednjimi pogostnostmi:

- Zelo pogosti (≥ 1/10)
- Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)
- Občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100)
- Redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000)
- Zelo redki (< 1/10.000)
- Neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

<b><u>Razvrstitev po organskih sistemih</u></b>	<b><u>Pogostnost</u></b>	<b><u>Neželeni učinek</u></b>
Bolezni živčevja	pogosti	glavobol
	občasni	disgevizija

	neznana pogostnost	oralna hipesteziija, oralna paresteziija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	občasni	disfonija
Bolezni prebavil	pogosti	disfagija, navzea
Bolezni kože in podkožja	pogosti	zategnjenost kože
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	mesto injiciranja: bolečina, edem, otekline, omrtvičenje, nodus, hematoma, paresteziija, zatrdlina, eritem, pruritus
	pogosti	mesto injiciranja: krvavitev, nelagodje, občutek toplote, sprememba barve
	občasni	mesto injiciranja: alopecija, urtikarija, ulkus, preobčutljivost, brazgotina**
	neznana pogostnost	mesto injiciranja: hipesteziija, nekroza*, arterijska nekroza
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	pogosti	poškodba živca na mestu injiciranja
	neznana pogostnost	poškodba žile zaradi nenamerne intravaskularne injiciranja

\*Poročali so o neželenih učinkih, povezanih z nekrozo na mestu injiciranja, kot so nekroza maščevja, nekroza, nekroza kože in nekroza mehkih tkiv. Ti dogodki so se pojavili okoli mesta zdravljenja, pri čemer je prizadeti predel meril od 0,5 cm do 3 cm. V redkih primerih je bil prizadet celoten submentalni predel.

\*\*Poročali so o brazgotinjenju na mestu injiciranja zaradi razjed na koži ali nekroze (glejte poglavje 4.4) in kot brazgotinsko tkivo po injiciranju.

Na splošno je večina neželenih učinkov izzvenela že med zdravljenjem. Spodnja tabela prikazuje neželene učinke pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom BELKYRA (N = 758), o katerih so poročali na podlagi rezultatov iz štirih študij 3. faze in naj bi trajali dlje kot intervali injiciranja na 4 tedne.

Neželeni učinki	BELKYRA	Povprečni čas do izzvenitve <sup>a</sup> (razpon)
Poškodba živca na mestu injiciranja	3,6 %	53 dni (1–334 dni)
Zatrdlina na mestu injiciranja	23,4 %	41 dni (1–292 dni)
Vozli na mestu injiciranja	12,0 %	48 dni (1–322 dni)
Bolečina na mestu injiciranja	74,1 %	12 dni (1–333 dni)
Senzorični simptomi na mestu injiciranja	66,4 %	46 dni (1–349 dni)
Anesteziija na mestu injiciranja	61,6 %	50 dni (1–349 dni)
Paresteziija na mestu injiciranja	11,3 %	27 dni (1–297 dni)
Otekline na mestu injiciranja	78,6 %	15 dni (1–218 dni)
Disfagija	1,5 %	22 dni (1–142 dni)

<sup>a</sup>: Samo za skupino, zdravljeno z zdravilom BELKYRA

V kliničnih študijah so poročali o tem, da nekateri lokalni učinki, npr. zatrdlina, vozli, anestezija, bolečina in oteklina na mestu injiciranja ter poškodba motoričnega živca na mestu injiciranja, niso izzveneli v času trajanja kliničnih študij.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke  
Sektor za farmakovigilanco  
Nacionalni center za farmakovigilanco  
Slovenčeva ulica 22  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 (0)8 2000 500  
Faks: +386 (0)8 2000 510  
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si  
spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja zdravila BELKYRA pri ljudeh.

Povečana prostornina injiciranja ali zmanjšanje prostora med mesti injiciranja zdravila BELKYRA lahko poveča tveganje za lokalne neželene učinke. V kliničnih študijah z odmerki do 200 mg so bile neželene reakcije na območju izven indiciranega območja zdravljenja ali sistemski neželeni učinki redki.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila za bolezni kože in podkožnega tkiva; druga dermatološka zdravila

Oznaka ATC: D11AX24

#### Mehanizem delovanja

Deoksiholna kislina je citolitična učinkovina, ki pri injiciranju v lokalizirano podkožno maščobo fizično uniči celične membrane adipocitov. Uničenje adipocitov izzove reakcijo tkiva, v katerega pridejo makrofagi, da odstranijo ostanke celic in maščob, ki se nato odstranijo z naravnimi procesi. Temu sledijo fibroblasti in vidna odebelitev vlaknastih septumov, kar kaže na povečanje skupnega kolagena (t. i. neokolageneza).

#### Klinična učinkovitost in varnost

Da bi ocenili delovanje zdravila BELKYRA za zdravljenje izbočenosti ali polnosti, povezane s submentalno maščobo (SMF - *submental fat*), in s tem povezani psihološki vpliv, so izvedli štiri randomizirana, multicentrična, dvojno slepa, s placebom nadzorovana klinična preskušanja tretje faze (2 identični študiji, opravljene v Evropski uniji [EU] in 2 identični preskušanja v Severni Ameriki). V vseh preskušanjih so bili primarni končni cilji izmerjeni 12 tednov po zadnjem zdravljenju. V vseh preskušanjih tretje faze so bili doseženi cilji primarne učinkovitosti in pokazali izboljšanje psihološkega stanja v primerjavi s placebom.

V preskušanjih so sodelovali odrasli (stari 19–65 let) z zmerno do hudo izbočenostjo ali polnostjo, povezano s submentalno maščobo (npr. 2. ali 3. stopnja na 5-stopenjski lestvici, kjer je 0 = brez, 4 = ekstremno), glede na oceno zdravnika in bolnika. V preskušanjih v EU so bolniki prejeli do 4 zdravljenja, v preskušanjih v Severni Ameriki pa do 6 zdravljenj, pri čemer so prejeli zdravilo BELKYRA (N = 757 v vseh štirih študijah) ali placebo (N = 746) v 28-dnevnih intervalih. Zdravljenje je bilo prekinjeno, ko je bil dosežen zeleni odziv. Količina injiciranja v submentalno maščobo je bila 0,2 ml na mesto injiciranja z 1 cm razmiki, kar je izraženo tudi kot odmerek na površino, in sicer 2 mg/cm<sup>2</sup>. Pri vsakem posameznem zdravljenju je bilo dovoljeno največ 100 mg (10 ml) zdravila za celotno površino zdravljenja.

Povprečna starost v preskušanjih v EU je bila 46 let, povprečni ITM pa 26. Večina bolnikov so bile ženske (75 %) in večinoma bele rase (94 %). Na začetku je imelo 68 % bolnikov po oceni zdravnika zmerno, 32 % pa hudo submentalno maščobo. Povprečna starost v preskušanjih v Severni Ameriki je bila 49 let, ITM pa 29 kg/m<sup>2</sup>. Večina bolnikov so bile ženske (85 %) in večinoma bele rase (87 %). Na začetku je imelo 51 % bolnikov po oceni zdravnika zmerno, 49 % pa hudo submentalno maščobo.

Ocene ko-primarne učinkovitosti v preskušanjih v EU so zajemale zdravniške ocene submentalne maščobe (CR-SMFRS - *clinician reported ratings of SMF*) in bolnikove ocene zadovoljstva (SSRS - *subject self rating scale*). Ovrednotena je bila tudi bolnikova ocena submentalne maščobe (PR-SMFRS - *patient-reported rating of SMF*). Psihološki vpliv submentalne maščobe je bil ocenjen z več meritvami, vključno z lestvicama *Derriford Appearance Scale-24* (DAS-24) in *Body Image Quality of Life Inventory* (BIQLI) ter bolnikovo lestvico vpliva submentalne maščobe (PR-SMFIS - *Patient Reported-Submental Fat Impact Scale*), ki je temeljila na vprašalniku s šestimi točkami (ocena sreče, nadležnosti, sramežljivosti, sramu, starejšega videza ali videza prekomerne telesne mase). V skupini, ki je prejela zdravilo BELKYRA, so pogosteje opazili statistično pomembne izboljšave submentalne maščobe (po ocenah zdravnikov in bolnikov) in zadovoljstva bolnikov ter zmanjšan psihološki vpliv submentalne maščobe v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo (preglednica 1). Zmanjšanje prostornine submentalne maščobe je bilo potrjeno z meritvami s kaliperjem.

V študijah, izvedenih v Severni Ameriki, so ocene ko-primarne učinkovitosti temeljile na vsaj 2-stopenjski in vsaj 1-stopenjski izboljšavi submentalne izbočenosti ali polnosti z združenim poročilom o oceni submentalne maščobe zdravnikov (CR-SMFRS) in bolnikov (PR-SMFRS), 12 tednov po zadnjem zdravljenju. Psihološki vpliv submentalne maščobe je bil ocenjen z uporabo istega vprašalnika s šestimi točkami kot v preskušanjih v EU. Poleg tega so bile pri podskupini bolnikov (N = 449, združena preskušanja) spremembe prostornine submentalne maščobe ocenjene z magnetno resonanco (MRI). Zmanjšanje prostornine submentalne maščobe je bilo potrjeno z magnetno resonanco in meritvami s kaliperjem.

Preglednica 1, spodaj, kaže 1-stopenjski odziv po oceni zdravnikov (CR-SMFRS), bolnikovo oceno zadovoljstva (SSRS) in izboljšave psihološkega učinka (PR-SMFIS) po uporabi v vseh štirih preskušanjih tretje faze. Slika 4 kaže deleže odziva, ki temeljijo na zdravniških ocenah submentalne maščobe pri vsakem obisku v študiji.

**Preglednica 1: ocene zdravnikov in bolnikov o submentalni maščobi, zadovoljstvu in psihološkem vplivu 12 tednov po zadnjem zdravljenju**

	Preskušanja, opravljena v EU <sup>a</sup>		Preskušanja, opravljena v Severni Ameriki <sup>b</sup>	
	BELKYRA (N = 243)	Placebo (N = 238)	BELKYRA (N = 514)	Placebo (N = 508)
<b>Končni cilj</b>				
1-stopenjski odziv po oceni zdravnikov (CR-SMFRS) <sup>c</sup>	63,8 %	28,6 %	78,5 %	35,3 %
1-stopenjski odziv po oceni bolnikov (CR-SMFRS) <sup>c</sup>	63,1 %	34,3 %	80,3 %	38,1 %



Bolnikova ocena zadovoljstva (SSRS) <sup>d</sup>	65,4 %	29 %	69,1 %	30,5 %
Povprečno izboljšanje psihološkega vpliva po oceni bolnikov (PR-SFMIS) v odstotkih glede na začetno stanje <sup>e</sup>	44,6 %	18,0 %	48,6 %	17,3 %

<sup>a</sup> Dovoljena do štiri zdravljenja.

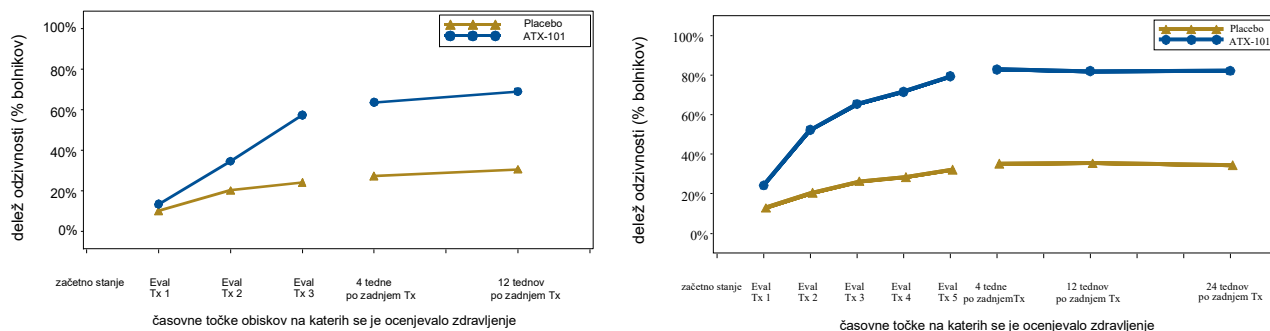
<sup>b</sup> Dovoljenih do šest zdravljenj.

<sup>c</sup> Znižanje zdravniške ocene (CR-SMFRS) submentalne maščobe za najmanj 1 stopnjo, 12 tednov po zadnjem zdravljenju.

<sup>d</sup> Bolnikova ocena »izjemno zadovoljen«, »zadovoljen« ali »nekoliko zadovoljen« po SSRS, 12 tednov po zadnjem zdravljenju.

<sup>e</sup> Povprečno izboljšanje v psihološkem vplivu glede na začetno stanje, izraženo v odstotkih; izračunano kot: povprečna sprememba PR-SFMIS glede na začetno stanje deljena s povprečno vrednostjo začetnega stanja.

**Slika 4: 1-stopenjski deleži odzivnosti, glede na zdravniško oceno submentalne maščobe (CR-SMFRS), pri vsakem obisku v študiji; združeni podatki iz preskušanj v EU (leva slika) in v Severni Ameriki (desna slika)\***



\*  $p < 0,001$  za vse časovne točke, BELKYRA v primerjavi s placebom

Čeprav se je v preskušanjih pri večini bolnikov (pri 90,0 % bolnikov v EU in 92 % v ZDA/Kanadi) prostornina submentalne maščobe zmanjšala, pa se pri teh bolnikih ohlapnost kože, 12 tednov po zadnjem zdravljenju v primerjavi z začetnim stanjem, ni spremenila (68,9 % oziroma 70,5 %) ali pa se je izboljšala (21,6 % oziroma 22,9 %).

Po zdravljenju z zdravilom BELKYRA sta bila ocenjena dolgoročna varnost in vzdrževanje učinkov zdravljenja. Podskupina začetnih bolnikov, zdravljenih z zdravilom BELKYRA, je sodelovala v teh nadaljevalnih študijah, ki so pokazale ohranjanje učinkov zdravljenja do 5 let.

### Pediatrična populacija

Uporaba zdravila BELKYRA ni priporočljiva za osebe, mlajše od 18 let.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom BELKYRA za vse podskupine pediatrične populacije za zdravljenje zmerne do hude izbočenosti ali polnosti, povezane s submentalno maščobo pri odraslih, kadar ima prisotnost submentalne maščobe psihološki vpliv na bolnika (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Endogene plazemske ravni deoksiholne kisline pri in med posamezniki se močno razlikujejo.

Večina te naravne sekundarne žolčne kisline se izloči v enterohepatski obtok. Farmakokinetiko eksogene deoksiholne kisline, aplicirane pri zdravljenju z zdravilom BELKYRA, so primerjali s tem endogenim ozadjem.

#### Absorpcija

Deoksiholna kislina iz zdravila BELKYRA se po subkutanem injiciranju hitro absorbira. Po največjem priporočenem odmerku pri posamičnem zdravljenju z zdravilom BELKYRA (100 mg) so opazili največje plazemske koncentracije (srednji  $C_{max}$ ) pri mediani  $t_{max}$  6 minut po injiciranju. Srednja vrednost  $C_{max}$  je bila 1036 ng/ml in je bila 2,3-krat višja od povprečnih vrednosti  $C_{max}$ , ki so jih opazili med 24-urnim začetnim endogenim obdobjem brez zdravila BELKYRA. Po največjem priporočenem odmerku pri posamičnem zdravljenju (100 mg) je bila izpostavljenost deoksiholni kislini ( $AUC_{0-24}$ ) manj kot 2-krat višja od endogene izpostavljenosti. Plazemska vrednost  $AUC_{0-24}$  se je povišala v skladu z odmerkom do 100 mg. Plazemske ravni deoksiholne kisline so se po zdravljenju vrstile v endogeno območje v 24 urah. Pri predlagani pogostosti zdravljenja ni pričakovati kopičenja.

#### Porazdelitev

Prostornina porazdelitve je bila ocenjena na 193 l in je neodvisna od odmerka do 100 mg. Deoksiholna kislina se v veliki meri veže na beljakovine v plazmi (98 %).

#### Izločanje

Endogena deoksiholna kislina je proizvod presnove holesterola in se nespremenjena izloči v blato. Deoksiholna kislina iz zdravila BELKYRA se pridruži endogeni žolčni kislini in se izloči skupaj z endogeno deoksiholno kislino. Deoksiholna kislina se prek jetrnih transportnih beljakovin izloči iz krvi v žolč brez pomembnejšega presnavljanja.

Deoksiholna kislina ni *in vitro* inhibitor encimov CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 in 3A4. Deoksiholna kislina ni inducirala encimov CYP1A, 2B6 in 3A na klinični ravni.

Deoksiholna kislina ni *in vitro* inhibitor prenašalcev BSEP, MRP2, MRP4, MDR1, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP2B1 in ASBT. Deoksiholna kislina inhibira NTCP z  $IC_{50}$  pri 2,14  $\mu$ M *in vitro*.

#### Okvara ledvic

Zdravila BELKYRA niso preskusili pri bolnikih z okvaro ledvic. Žolčne kisline, vključno z deoksiholno kislino, se izločajo v urin v zanemarljivih količinah. Ni verjetno, da bi okvara ledvic vplivala na farmakokinetiko deoksiholne kisline.

#### Okvara jeter

Zdravila BELKYRA niso preskusili pri bolnikih z okvaro jeter. Glede na občasnost odmerjanja, majhen apliciran odmerek, ki predstavlja približno 3 % skupnih žolčnih kislin, in velike razlike pri endogenih ravneh deoksiholne kisline, ni verjetno, da bi okvara jeter po injiciranju zdravila BELKYRA vplivala na farmakokinetiko deoksiholne kisline.

#### Starejši

Odmerka ni treba prilagoditi. Pri starejših bolnikih je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

#### Rakotvornost

Pri študijah toksičnosti s ponavljajočimi odmerki, ki so trajale do 6 mesecev pri podganah in 9 mesecev pri psih, ni bilo znakov lokalnih ali sistemskih pred-neoplastičnih odzivov na subkutano apliciranje zdravila BELKYRA. V teh študijah je bil največji določeni klinični odmerek presežen za

2,5-krat do 12,5-krat (glede na mg/mesto injiciranja) oziroma 2-krat do 3-krat (glede na izmerjeno sistemsko izpostavljenost) pri podganah oziroma psih. Poleg tega je bilo, v nasprotju z največjim določenim kliničnim režimom 1-krat na mesec, skupno do 6 zdravljenj, zdravilo BELKYRA injicirano 2-krat mesečno, in sicer do 13 skupnih odmerkov pri podganah in 20 skupnih odmerkov pri psih. Študije karcinogenosti zdravila BELKYRA niso bile opravljene.

#### Genotoksičnost

Standardni *in vitro* (preskus povratne mutacije pri mikrobih in preskus kromosomske aberacije) ter *in vivo* (preskus mikronukleusov) preskusi genetske toksikologije za zdravilo BELKYRA so bili negativni.

#### Razvojna toksičnost

V študiji embriofetalne toksičnosti na kuncih so zabeležili nejasne ugotovitve glede manjkajočega srednjega pljučnega režnja. Pojavnost te ugotovitve je bila pomembno večja v skupini, ki je prejela odmerek 30 mg/kg, vendar so jo zabeležili tudi pri najmanjši koncentraciji 10 mg/kg. Ta odmerek je bil povezan z lokalno toksičnostjo za mater. Klinična pomembnost te ugotovitve je nejasna.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

voda za injekcije  
natrijev klorid  
natrijev hidroksid (za raztapljanje in uravnavanje pH)  
brezvodni natrijev hidrogenfosfat  
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

### **6.3 Rok uporabnosti**

30 mesecev

Zdravilo morate uporabiti takoj, ko prebodete zamašek vial.

Če se zdravilo ne uporabi takoj, je za rok trajanja in pogoje hranjenja odgovoren uporabnik.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebni posebni pogoji shranjevanja.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Raztopina za injiciranje v viali (steklo tipa I) zaprta z zamaškom (klorobutilna guma) in zaporko (aluminij) s snemljivim pokrovčkom (tipa *flip-top*; polipropilen).

Ena škatla vsebuje 4 vial. Ena viala vsebuje 2 ml raztopine za injiciranje.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Ena viala je namenjena uporabi pri samo enem bolniku. Po uporabi morebitno neuporabljeno količino zdravila zavržite.

Zdravilo BELKYRA pripravite za injiciranje na naslednji način:

1. Z viala odstranite snemljiv pokrovček in očistite zamašek viala z antiseptičnim sredstvom. Ne uporabljate zdravila s poškodovano vialo, zaporko ali snemljivim pokrovčkom.
2. Sterilno iglo velikega premera namestite na 1-mililitrsko sterilno brizgo za enkratno uporabo.
3. Sterilno iglo velikega premera vstavite v zamašek viala in v 1-mililitrsko brizgo povlecite 1 ml zdravila BELKYRA.
4. Zamenjajte iglo velikega premera z največ 1,3-centimetrsko iglo s premerom 0,25 mm. Iz injekcijske brizge izbrizgajte morebitne zračne mehurčke pred injiciranjem zdravila v podkožno maščevje.
5. Če želite odstraniti preostalo vsebino viala, ponovite koraka 3 in 4.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/16/02268/001

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 21. 12. 2016  
Datum zadnjega podaljšanja: 6. 12. 2021

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

19. 5. 2021