

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Belkyra 10 mg/ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione iniettabile contiene 10 mg di acido desossicolico.
Ogni flaconcino contiene 20 mg di acido desossicolico in 2 ml di soluzione.

Eccipiente con effetti noti

Ogni ml contiene 184 μ mol (o 4,23 mg) di sodio da sodio cloruro, sodio idrossido e disodio fosfato anidro.-

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniezione).

Soluzione limpida e incolore, priva di particelle visibili.

La formulazione è corretta a pH 8,3 con acido cloridrico o sodio idrossido e ha una tonicità compatibile con quella dei tessuti e dei liquidi biologici a una osmolalità di 300 mOsm/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Belkyra è indicato per il trattamento della convessità o pienezza da moderata a grave associata a grasso submentale in soggetti adulti quando la presenza di grasso submentale abbia un impatto psicologico importante per il paziente.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Il volume totale iniettato e il numero di sessioni di trattamento devono essere personalizzati in base alla distribuzione di grasso submentale del singolo paziente e agli obiettivi del trattamento.

Iniettare 0,2 ml (2 mg) per sito di iniezione, a 1 cm di distanza tra un sito e l'altro. In una singola sessione di trattamento non si deve superare la dose massima di 10 ml (100 mg equivalenti a 50 iniezioni).

Possono essere eseguite fino a un massimo di 6 sessioni di trattamento. La maggior parte dei pazienti manifesta un miglioramento dopo 2-4 sessioni di trattamento.

L'intervallo di tempo tra le sessioni di trattamento deve essere di almeno 4 settimane.

Per migliorare il comfort del paziente durante l'iniezione, a discrezione dell'operatore sanitario, è possibile somministrare analgesici o FANS orali, anestesia locale topica e/o iniettabile (per es. lidocaina) e/o raffreddare l'area dell'iniezione applicando confezioni di ghiaccio gel.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Non si ritiene necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non si ritiene necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Anziani (età pari e superiore a 65 anni)

Non si ritiene necessario alcun aggiustamento della dose. Occorre prestare cautela nei pazienti anziani (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

L'uso di Belkyra nei bambini o negli adolescenti non è indicato.

Modo di somministrazione

Il prodotto è indicato esclusivamente per la somministrazione sottocutanea.

Belkyra deve essere somministrato esclusivamente da medici che possiedano le opportune qualifiche, la competenza nel trattamento e la conoscenza dell'anatomia del submento. Ove permesso a livello nazionale, Belkyra può essere somministrato da operatori sanitari qualificati, sotto la supervisione di un medico. L'uso sicuro ed efficace di Belkyra dipende da una scelta appropriata del paziente, che comprende la conoscenza della storia di precedenti interventi del paziente e della loro capacità di alterare l'anatomia della fascia cervicale superficiale. Considerare con attenzione l'uso di Belkyra nei pazienti con eccessiva lassità della pelle, bande del platisma prominenti o altre condizioni per le quali la riduzione del grasso submentale potrebbe produrre un risultato indesiderato.

Belkyra deve essere usato esclusivamente per una sessione di iniezione(i) per paziente e l'eccesso di prodotto non utilizzato deve essere smaltito in modo appropriato.

Belkyra è fornito in flaconcini monouso, pronti all'uso. Prima dell'uso capovolgere delicatamente il flaconcino più volte. Non diluire.

Per le iniezioni di Belkyra, inserire l'ago perpendicolarmente alla pelle.

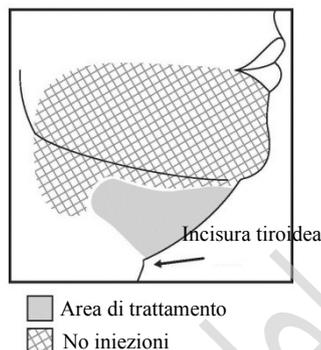
Il posizionamento dell'ago rispetto alla mandibola è molto importante perché riduce la possibilità di lesioni al nervo marginale mandibolare, un ramo motorio del nervo facciale. La lesione del nervo si presenta come

un sorriso asimmetrico dovuto alla paresi dei muscoli depressori delle labbra.

Per evitare lesioni al ramo marginale mandibolare del nervo facciale:

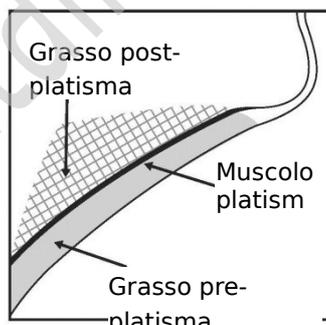
- Non iniettare al di sopra del margine inferiore della mandibola.
- Non iniettare nell' area definita da una linea di 1-1,5 cm sotto il margine inferiore (dall'angolo della mandibola verso il mento).
- Iniettare Belkyra solo nell'area individuata di grasso submentale (vedere Figure 1 e 3).

Figura 1. Evitare l'area del nervo marginale mandibolare



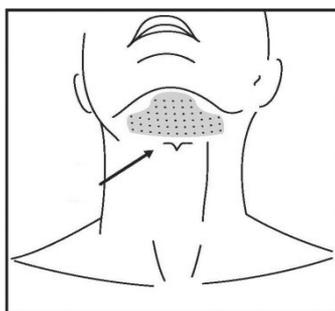
Evitare l'iniezione nel platisma. Prima di ogni sessione di trattamento, palpare l'area del submento per verificare la presenza di una quantità sufficiente di grasso submentale e per identificare il grasso sottocutaneo tra il derma e il platisma (grasso pre-platisma) nell'area di trattamento individuata (Figura 2).

Figura 2. Vista sagittale dell'area del platisma



Evidenziare l'area di trattamento pianificata con un pennarello chirurgico e applicare una griglia di iniezione di 1 cm² per contrassegnare i siti di iniezione (Figure 2 e 3).

Figura 3. Area di trattamento e schema di iniezione



Incisu
ra

Area di
Schema di

Non iniettare Belkyra al di fuori dei parametri definiti.

La soluzione iniettabile deve essere ispezionata visivamente prima dell'uso. Devono essere utilizzate solo le soluzioni limpide, incolori e prive di particelle visibili.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Presenza di infezione nelle sedi di iniezione proposte

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

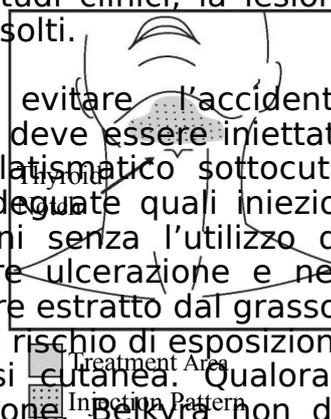
Somministrare esclusivamente per via sottocutanea.

Iniezioni in aree vulnerabili o nelle loro vicinanze

Non iniettare il prodotto entro 1-1,5 cm di distanza da strutture anatomiche vulnerabili.

Belkyra non deve essere iniettato nel ramo marginale mandibolare del nervo facciale o nelle sue vicinanze, onde evitare la possibilità di neuroaprassia motoria, che si manifesta come un sorriso asimmetrico o debolezza dei muscoli facciali. Negli studi clinici, la lesione del nervo è stata temporanea e tutti i casi si sono risolti.

Occorre prestare attenzione per evitare l'accidentale iniezione intradermica o intramuscolare. Belkyra deve essere iniettato a profondità intermedia nel tessuto adiposo pre-platismatico sottocutaneo nell'area submentale. Tecniche di iniezione inadeguate quali iniezioni superficiali, iniezioni nei vasi sanguigni e iniezioni senza l'utilizzo della griglia di marcatura cutanea potrebbero causare ulcerazione e necrosi cutanea. Durante l'iniezione l'ago non deve essere estratto dal grasso sottocutaneo, in quanto questo potrebbe aumentare il rischio di esposizione intradermica e una possibile ulcerazione e necrosi cutanea. Qualora si verificano ulcerazione o necrosi al sito di iniezione, Belkyra non deve essere somministrato.



Deve essere prestata attenzione per evitare l'iniezione involontaria direttamente in un'arteria o in una vena poiché può provocare lesioni vascolari.

Evitare l'iniezione nelle ghiandole salivari, nella ghiandola tiroidea, nei linfonodi e nei muscoli.

L'uso sicuro ed efficace di Belkya al di fuori dell'area di grasso submentale o a dosi superiori a quelle raccomandate non è stato stabilito. Belkya non deve essere usato in pazienti obesi (IMC \geq 30) o con disturbo di dismorfismo corporeo.

Condizioni/trattamenti preesistenti nell'area da trattare o nelle sue vicinanze

Prima dell'uso di Belkya i pazienti devono essere sottoposti ad esami per individuare altre cause potenziali di convessità/pienezza del submento (per es. tiromegalia e linfadenopatia cervicale).

Occorre usare cautela quando Belkya viene somministrato in presenza di infiammazione o indurimento nella(e) sede(i) di iniezione proposte o in pazienti con sintomi di disfagia.

Occorre usare cautela quando Belkya è somministrato in pazienti che hanno avuto precedenti interventi chirurgici o trattamenti estetici nell'area del submento. Cambiamenti nell'anatomia/nelle caratteristiche principali dell'area o la presenza di tessuto cicatriziale potrebbero influire sulla possibilità di somministrare Belkya in sicurezza o di ottenere il risultato desiderato.

Anziani

Gli studi clinici su Belkya non hanno incluso numeri sufficienti di pazienti di età pari o superiore a 65 anni per poter determinare se questi soggetti rispondono in modo diverso rispetto ai pazienti più giovani; pertanto, occorre usare cautela con questi pazienti.

Regime dietetico iposodico

Questo medicinale contiene 184 μ mol (o 4,23 mg) di sodio per ml. Ciò deve essere tenuto in considerazione per i pazienti che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi clinici di interazione con Belkya.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Sono stati effettuati studi sulla riproduzione in ratti e conigli a esposizioni fino a 1,8 volte (ratti) e 12 volte (conigli) superiori alla dose massima raccomandata per l'uomo. Sebbene non siano emersi effetti dannosi diretti o indiretti per quanto riguarda la tossicità riproduttiva, nello studio di tossicità embrio-fetale nei conigli sono stati osservati risultati inconclusivi relativamente alla mancanza del lobo polmonare intermedio (vedere paragrafo 5.3).

Non ci sono studi adeguati e ben controllati nelle donne in gravidanza. Come misura precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Belkya durante la gravidanza.

Allattamento

Non sono disponibili informazioni sulla presenza di acido desossicolico nel latte umano, sugli effetti del farmaco sui neonati allattati al seno o sugli effetti del farmaco sulla produzione di latte. Poiché non sono stati effettuati studi in madri che allattano al seno, occorre prestare cautela quando si somministra Belkya a una donna che allatta al seno.

Fertilità

Non ci sono dati clinici sulla fertilità.

Belkya non ha influito sulla prestazione riproduttiva generale o sulla fertilità in ratti maschi e femmine a dosi fino a 50 mg/kg, corrispondenti rispettivamente a circa 5 volte e 3 volte i margini di esposizione alla dose massima raccomandata per l'uomo (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

I dati riportati nella tabella sottostante riflettono gli effetti indesiderati segnalati in pazienti trattati con Belkya che sono stati valutati nel corso di studi clinici durante i quali è stato analizzato l'uso di Belkya per il trattamento del grasso submentale o segnalati per i pazienti valutati nel periodo post-marketing.-

Nel corso degli studi clinici sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati con queste frequenze:

- Molto comune ($\geq 1/10$)
- Comune ($\geq 1/100, < 1/10$)
- Non comune ($\geq 1/1.000, \leq 1/100$)
- Raro ($\geq 1/10.000, \leq 1/1.000$)
- Molto raro ($< 1/10.000$)
- Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<u>Classificazione per sistemi e organi</u>	<u>Frequenza</u>	<u>Reazione avversa</u>
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea
	Non comune	Disgeusia
	Non nota	Ipoestesia orale, parestesia orale
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	Disfonia
Patologie gastrointestinali	Comune	Disfagia, nausea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Tumefazione cutanea

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Sede di iniezione: dolore, edema, tumefazione, anestesia, nodulo, ematoma, parestesia, indurimento, eritema, prurito.
	Comune	Sede di iniezione: emorragia, fastidio, calore, alterazione del colore.
	Non comune	Sede di iniezione: alopecia, orticaria, ulcera, ipersensibilità.
	Non nota	Sede di iniezione: Ipoestesia, necrosi*, necrosi dell'arteria
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Comune	Lesione del nervo in sede di iniezione
	Non nota	Lesione vascolare dovuta a iniezione intravascolare involontaria

* Le reazioni avverse correlate alla necrosi al sito di iniezione sono state riportate come necrosi adiposa, necrosi, necrosi della cute e necrosi del tessuto molle. Questi eventi sono stati riscontrati intorno all'area di trattamento con un'area interessata compresa tra 0,5 cm e 3 cm. In rari casi, è stata interessata l'intera area submentale.

In generale, la maggior parte delle reazioni avverse si è risolta entro l'intervallo di trattamento. La tabella seguente presenta le reazioni avverse che sono state riportate durare più a lungo dell'intervallo di 4 settimane tra le due iniezioni, nei pazienti trattati con Belkyra (N=758), in base ai risultati dei 4 studi di fase 3.

Reazioni avverse	BELKYRA	Tempo medio alla risoluzione ^a (intervallo)
Lesione del nervo nel sito d'iniezione	3,6%	53 giorni (1-334 giorni)
Indurimento del sito d'iniezione	23,4%	41 giorni (1-292 giorni)
Nodulo nel sito d'iniezione	12,0%	48 giorni (1-322 giorni)
Dolore nel sito d'iniezione	74,1%	12 giorni (1-333 giorni)
Sintomi sensoriali nel sito d'iniezione	66,4%	46 giorni (1-349 giorni)
Anestesia nel sito d'iniezione	61,6%	50 giorni (1-349 giorni)
Parestesia nel sito d'iniezione	11,3%	27 giorni (1-297 giorni)
Gonfiore nel sito d'iniezione	78,6%	15 giorni (1-218 giorni)
Disfagia	1,5%	22 giorni (1-142 giorni)

a: Solo in relazione al gruppo BELKYRA

Negli studi clinici, alcune delle reazioni locali, quali indurimento, nodulo, anestesia, dolore e gonfiore nel sito d'iniezione e lesione del nervo motorio nel sito d'iniezione sono state segnalate come non risolti entro la durata degli studi clinici.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Non è stato segnalato sovradosaggio di Belkyra nell'uomo.

L'iniezione di volumi maggiori o la riduzione della distanza tra le iniezioni di Belkyra potrebbe aumentare il rischio di effetti avversi locali. Le reazioni avverse nelle aree non trattate o le reazioni avverse sistemiche sono state infrequenti durante gli studi clinici a dosi fino a 200 mg.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri preparati dermatologici
Codice ATC: D11AX24

Meccanismo d'azione

L'acido desossicolico è un farmaco citolitico che, quando iniettato nel grasso sottocutaneo localizzato, distrugge fisicamente la membrana cellulare degli adipociti. La distruzione degli adipociti suscita una risposta tissutale per cui i macrofagi sono attratti nell'area per eliminare i residui cellulari e i lipidi, che vengono quindi smaltiti mediante processi naturali. Questo è seguito dalla comparsa di fibroblasti e dall'ispessimento di setti fibrosi, a suggerire un aumento del collagene totale (ovvero neocollagenesi).

Efficacia e sicurezza clinica

Sono stati condotti quattro studi clinici di fase 3, randomizzati, multicentrici, in doppio cieco, controllati con placebo (2 studi identici condotti nell'Unione Europea [UE] e 2 studi identici condotti in Nord America) per valutare Belkyra nel trattamento della convessità o pienezza associata al grasso submentale (SMF, *submental fat*) e per valutare l'impatto psicologico associato. In tutti gli studi, gli endpoint primari sono stati misurati 12 settimane dopo il trattamento finale. Ogni studio di fase 3 ha soddisfatto i propri endpoint primari di efficacia e si è osservato un miglioramento dell'impatto psicologico rispetto al placebo.

Negli studi sono stati arruolati pazienti adulti (età da 19 a 65 anni) con convessità o pienezza moderata o grave associata a SMF (ovvero grado 2 o 3 su scale di classificazione a 5 punti, dove 0 = assente, 4 = estrema), secondo il giudizio del medico e del soggetto. I pazienti hanno ricevuto un massimo di 4 trattamenti negli studi condotti in UE, e fino a 6 trattamenti negli studi condotti in Nord America, con Belkyra (N=757 per tutti e 4 gli studi) o placebo (N=746) a intervalli di 28 giorni. Il trattamento è stato interrotto quando si è raggiunta la risposta desiderata. Il volume di iniezione era di 0,2 ml per ciascun sito d'iniezione, posti a distanza di 1 cm l'uno dall'altro nel tessuto SMF, che è anche espresso in dose per superficie come 2 mg/cm². Per ogni sessione di trattamento sono stati consentiti al massimo 100 mg (10 ml) nell'intera area di trattamento.

L'età media negli studi condotti in UE era di 46 anni e l'IMC medio era di 26. La maggior parte dei pazienti era costituita da donne (75%) e da soggetti caucasici (94%). Al basale, il 68% dei pazienti presentava SMF moderato, e il 32% presentava SMF grave, secondo la valutazione del medico. Per gli studi condotti in Nord America, l'età media era di 49 anni e l'IMC era di 29 kg/m². La maggior parte dei pazienti era costituita da donne (85%) e da soggetti caucasici (87%). Al basale, il 51% dei pazienti presentava SMF moderato e il 49% presentava SMF grave, secondo la valutazione del medico.

Le valutazioni di efficacia co-primaria negli studi in UE erano il grado dell'SMF secondo la valutazione del medico (CR-SMFRS, *Clinician-Reported Submental Fat Rating Scale*) e la valutazione della soddisfazione dei pazienti (SSRS, *Subject Self Rating Scale*). È stato valutato anche il grado dell'SMF secondo la valutazione del paziente (PR-SMFRS, *Patient-Reported Submental Fat Rating Scale*). L'impatto psicologico dell'SMF è stato valutato utilizzando misurazioni multiple compresi la *Derriford Appearance Scale-24* (DAS-24), la *Body Image Quality of Life Inventory* (BIQLI) e la scala *Patient-Reported Submental Fat Impact Scale* (PR-SMFIS) un questionario a 6 voci (che valuta felicità, disagio, consapevolezza di sé, imbarazzo, sembrare più anziano o in sovrappeso). Miglioramenti statisticamente significativi nell'SMF secondo la valutazione del medico e del paziente, nella soddisfazione dei pazienti e nella riduzione dell'impatto psicologico dell'SMF sono stati osservati più frequentemente nel gruppo Belkyra rispetto al gruppo placebo (Tabella 1). La riduzione del volume del grasso submentale è stata confermata da misurazioni eseguite con una pinza calibrata.

Negli studi condotti in Nord America, le valutazioni dell'efficacia co-primaria erano basate sui miglioramenti nella convessità o pienezza del submento di almeno 2 gradi e di almeno 1 grado, osservati con la combinazione di classificazioni del grasso submentale eseguite dal medico (CR-SMFRS) e dal paziente (PR-SMFRS) 12 settimane dopo il trattamento finale. L'impatto psicologico dell'SMF è stato valutato utilizzando lo stesso questionario a 6 voci impiegato negli studi in UE. Inoltre, le variazioni del volume del grasso submentale sono state valutate in un sottogruppo di pazienti (N=449, studi combinati) utilizzando la risonanza magnetica (RM). La riduzione del grasso submentale è stata confermata sia dalla RM sia dalle misurazioni con una pinza calibrata.

La sottostante Tabella 1 mostra il miglioramento di 1 grado nella risposta valutata dal medico (CR-SMFRS), nella risposta valutata dal paziente (SSRS) e nell'impatto psicologico (PR-SMFIS) in tutti e quattro gli studi di fase 3. La Figura 4 mostra i tassi di risposta in base alle classificazioni dell'SMF del medico a ogni visita dello studio.

Tabella 1: Classificazioni dell'SMF del medico e del paziente, soddisfazione e impatto psicologico 12 settimane dopo l'ultimo trattamento

Endpoint	Studi condotti in UE ^a		Studi condotti in Nord America ^b	
	BELKYR A (N=243)	Placebo (N=238)	BELKYR A (N=514)	Placebo (N=508)
Miglioramento di almeno 1 grado secondo valutazione del medico (CR-SMFRS) ^c	63,8%	28,6%	78,5%	35,3%
Miglioramento di almeno 1 grado secondo valutazione del paziente (PR-SMFRS) ^c	63,1%	34,3%	80,3%	38,1%
Soddisfazione del paziente (SSRS) ^d	65,4%	29%	69,1%	30,5%
Miglioramento medio percentuale dell'impatto psicologico (PR-SMFIS) dal basale ^e	44,6%	18,0%	48,6%	17,3%

a Ammesse fino a 4 sessioni di trattamento

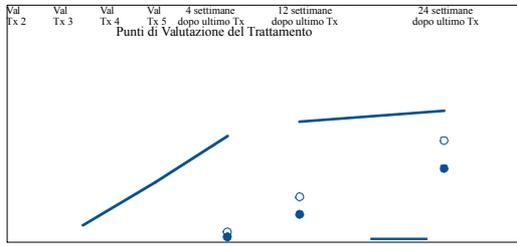
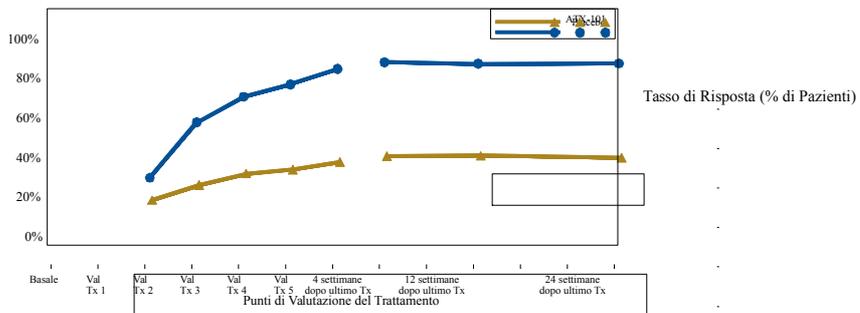
b Ammesse fino a 6 sessioni di trattamento

c Almeno 1 grado di riduzione secondo la valutazione clinica dell'SMF (CR-SMFRS) 12 settimane dopo l'ultimo trattamento

d Valutazione del paziente di "estremamente soddisfatto", "soddisfatto" o "leggermente soddisfatto" sulla scala SSRS 12 settimane dopo l'ultimo trattamento

e Miglioramento medio percentuale dal basale, calcolato come variazione media dal basale di PR-SMFIS, divisa per la media basale

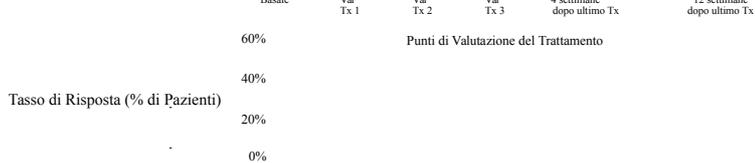
Figura 4: Tasso di risposta definito come percentuale di pazienti con miglioramento di 1 grado secondo valutazione del medico (CR-SMFRS) a ogni visita dello studio; dati aggregati degli studi in UE (riquadro di sinistra) e in Nord America (riquadro di destra)*



Agenzia Italiana del Farmaco

ATX-101

Placebo



* $p < 0,001$ per tutti i punti di valutazione, BELKYRA vs. placebo

Nonostante la maggior parte dei pazienti presentasse riduzioni dei volumi di SMF, il 90,0% e il 92% dei pazienti degli studi in UE e in USA/Canada rispettivamente, non hanno mostrato variazioni (68,9% e 70,5%) o avuto un miglioramento (21,6% e 22,9%) nei punteggi di lassità cutanea 12 settimane dopo l'ultimo trattamento rispetto al basale.

Dopo il trattamento con Belkyra sono stati valutati la sicurezza a lungo termine e il mantenimento dell'effetto del trattamento. Un sottogruppo dei soggetti responsivi inizialmente trattati con Belkyra ha continuato negli studi di follow-up, in cui il mantenimento dell'effetto del trattamento è stato dimostrato fino a 5 anni.

Popolazione pediatrica

L'uso di Belkyra non è raccomandato in soggetti di età inferiore a 18 anni.

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Belkyra in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nel trattamento della convessità o pienezza da moderata a grave associata a grasso submentale negli adulti quando la presenza di grasso submentale ha un impatto psicologico per il paziente (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

I livelli plasmatici di acido desossicolico endogeno sono altamente variabili nell'individuo e tra gli individui; la maggior parte di questo acido biliare naturale secondario viene sequestrata nel sistema di circolazione enteroepatica.

La farmacocinetica dell'acido desossicolico esogeno somministrato attraverso il trattamento con Belkyra è stata confrontata con il contesto endogeno.

Assorbimento

L'acido desossicolico di Belkyra viene assorbito rapidamente dopo l'iniezione sottocutanea. A seguito di somministrazione di un singolo trattamento di Belkyra alla massima dose raccomandata (100 mg), le concentrazioni plasmatiche massime (C_{max} media) sono state osservate a un t_{max} mediano di 6 minuti dopo l'iniezione. Il valore C_{max} medio era di 1036 ng/ml ed era 2,3 volte più elevato dei valori C_{max} medi osservati durante un periodo basale di 24 ore con acido desossicolico endogeno in assenza di Belkyra. Alla massima dose raccomandata per singolo trattamento (100 mg), l'esposizione all'acido desossicolico (AUC_{0-24}) era meno di 2 volte più elevata rispetto all'esposizione endogena. L' AUC_{0-24} plasmatica è aumentata fino a 100 mg in modo proporzionale alla dose. I livelli plasmatici di acido desossicolico dopo il trattamento sono ritornati all'intervallo endogeno entro 24 ore. Non è previsto alcun accumulo alla frequenza di trattamento proposta.

Distribuzione

È stato stimato un volume di distribuzione di 193 l, indipendente dalla dose fino a 100 mg. L'acido desossicolico si lega ampiamente alle proteine plasmatiche (98%).

Eliminazione

L'acido desossicolico endogeno è un prodotto del metabolismo del colesterolo e viene escreto intatto nelle feci. L'acido desossicolico di Belkya si unisce agli acidi biliari endogeni e viene escreto insieme all'acido desossicolico endogeno. L'acido desossicolico viene eliminato mediante le proteine di trasporto epatico dal sangue alla bile senza nessun contributo significativo del metabolismo.

L'acido desossicolico non è un inibitore in vitro degli enzimi del CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4. L'acido desossicolico non induce il CYP1A, 2B6 e 3A a livello clinico.

L'acido desossicolico non è un inibitore in vitro dei trasportatori BSEP, MRP2, MRP4, MDR1, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP2B1 e ASBT. L'acido desossicolico ha inibito NTCP con una IC₅₀ di 2,14 µM in vitro.

Compromissione renale

Belkya non è stato studiato in pazienti con compromissione renale. Gli acidi biliari, tra cui l'acido desossicolico, sono escreti nelle urine in quantità trascurabili; è improbabile che la compromissione renale influenzi la farmacocinetica dell'acido desossicolico.

Compromissione epatica

Belkya non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica. Considerando la frequenza di somministrazione intermittente, la bassa dose somministrata che rappresenta circa il 3% degli acidi biliari totali e i livelli altamente variabili di acido desossicolico endogeno, è improbabile che la farmacocinetica dell'acido desossicolico dopo l'iniezione di Belkya possa essere influenzata dalla compromissione epatica.

Anziani

Non si ritiene necessaria alcuna correzione della dose. Occorre prestare cautela nei pazienti anziani (vedere paragrafo 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, tossicità per la riproduzione e per lo sviluppo.

Cancerogenicità

Negli studi di tossicità a dosi ripetute di durata fino a 6 mesi nei ratti e fino a 9 mesi nei cani, non c'è stata indicazione di risposte pre-neoplastiche locali o sistemiche a seguito della somministrazione sottocutanea di Belkya. In questi studi, la dose clinica massima prevista è stata superata di 2,5-12,5 volte (in base a mg/sede di iniezione) e di 2-3 volte (in base all'esposizione sistemica quantificata) nei ratti e nei cani rispettivamente.

Inoltre, contrariamente al regime clinico massimo previsto di iniezioni mensili per un massimo di 6 sessioni, le iniezioni di Belkyra sono state somministrate due volte al mese per un massimo di 13 dosi totali nei ratti e 20 dosi totali nei cani. Non sono stati condotti studi di cancerogenicità con Belkyra.

Genotossicità

Belkyra è risultato negativo in una batteria standard di test genetici/tossicologici in vitro (saggio di mutazione inversa batterica e saggio di aberrazione cromosomica) e in vivo (saggio dei micronuclei).

Tossicità dello sviluppo

Nello studio di tossicità embrio-fetale nei conigli sono stati osservati risultati non conclusivi relativamente alla mancanza del lobo polmonare intermedio. Questo effetto era significativamente maggiore nel gruppo 30 mg/kg ma era evidente anche alla concentrazione minima di 10 mg/kg. Questa dose era associata a tossicità locale per la madre. La significatività clinica di questo dato non è chiara.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acqua per preparazioni iniettabili
Sodio cloruro
Sodio idrossido (per la dissoluzione e per aggiustare il pH)
Disodio fosfato anidro
Acido cloridrico (per aggiustare il pH)

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

30 mesi

Il prodotto deve essere usato immediatamente una volta che il tappo del flaconcino è stato perforato.

Se non viene usato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione in uso sono responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

Per le condizioni di conservazione del medicinale dopo la prima apertura, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Soluzione iniettabile in un flaconcino (vetro di tipo I), dotato di tappo (gomma clorobutilica) e di ghiera (alluminio) con coperchio flip-top (polipropilene).

Una scatola contiene 4 flaconcini. Ciascun flaconcino contiene 2 ml di soluzione iniettabile.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Ogni flaconcino è destinato all'uso esclusivamente in un solo paziente. Dopo l'uso, gettare tutto il prodotto inutilizzato.

Belkyra deve essere preparato per le iniezioni nel modo seguente:

1. Rimuovere il coperchio a pressione dalla fiala e pulire il tappo penetrabile della fiala con un antisettico. Non utilizzare se la fiala, il sigillo o il coperchio a pressione sono danneggiati.
2. Fissare un ago sterile con diametro interno largo a una siringa monouso sterile da 1 ml.
3. Inserire l'ago sterile con diametro interno largo nel tappo penetrabile della fiala e aspirare 1 ml di Belkyra nella siringa da 1 ml.
4. Sostituire l'ago di diametro interno largo con un ago da 30 gauge (o più piccolo) 0,5 pollici. Espellere eventuali bolle d'aria nella siringa prima di iniettare il prodotto nel tessuto adiposo sottocutaneo.
5. Per aspirare il contenuto residuo della fiala, ripetere i punti 3 e 4.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Allergan Pharmaceuticals International Ltd.
Clonsaugh Business & Technology Park
Dublin 17, D 17 E400,
Irlanda

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

044896013 - "10 mg/ml soluzione iniettabile" 4 flaconcini in vetro da 2 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 14/01/2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO