

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20160303
Разрешение №	62601 02-06-2023
BG/MA/MP -	/
Одобрение №	/

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

БЕЛКИРА 10 mg/ml инжекционен разтвор
BELKYRA 10 mg/ml solution for injection

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml инжекционен разтвор съдържа 10 mg дезоксихолева киселина (deoxycholic acid).
Всеки флакон съдържа 20 mg дезоксихолева киселина в 2 ml разтвор.

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всеки милилитър съдържа 4,23 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция).

Бистър, безцветен разтвор без видими частици.

Съставът се коригира до pH 8,3 с хлороводородна киселина или натриев хидроксид и има тоничност, съвместима с тази на биологични тъкани и течности при осмоалитет 300 mOsm/kg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- БЕЛКИРА е показан за лечение на умерена до тежка изпъкналост или пълнота, свързани с мастна тъкан под брадичката при възрастни, когато наличието на тази мастна тъкан има важен психологичен ефект за пациента.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Общият инжектиран обем и броят на терапевтичните сесии трябва да бъдат съобразени с разпределението на мастната тъкан под брадичката и терапевтичните цели при всеки конкретен пациент.

Инжектирайте 0,2 ml (2 mg) във всяко място на инжектиране, на разстояние 1 cm едно от друго. Максималната доза от 10 ml (100 mg, еквивалентни на 50 инжекции) не трябва да се надвишава в една терапевтична сесия.

Може да се проведат най-много до 6 терапевтични сесии. Повечето пациенти имат подобрение след 2 до 4 терапевтични сесии.

Интервалът от време между терапевтичните сесии трябва да бъде най-малко 4 седмици.

За подобряване на комфорта на пациента по време на инжектирането в зоната на инжектиране може да се прилагат перорални аналгетици или нестероидни противовъзпалителни средства.



(НСПВС), локални анестетици за външно и/или инжекционно приложение (напр. лидокаин), и/или охлаждане с помощта на гел-опаковки с лед, по преценка на медицинския специалист.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Смята се, че не е необходимо да се коригира дозата (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Смята се, че не е необходимо да се коригира дозата (вж. точка 5.2).

Старческа възраст (65 години и повече)

Смята се, че не е необходимо да се коригира дозата. При пациенти в старческа възраст трябва да се подхожда с повишено внимание (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Няма съответна употреба на БЕЛКИРА при деца или юноши.

Начин на приложение

Продуктът е показан само за подкожно приложение.

БЕЛКИРА трябва да се прилага само от лекари с подходяща квалификация, опит в лечението и знания за анатомията на областта под брадичката. Където националните препоръки позволяват, БЕЛКИРА може да се прилага от подходящо квалифицирани медицински специалисти, под наблюдение на лекар. Безопасната и ефективна употреба на БЕЛКИРА зависи от избора на подходящи пациенти, което включва познаване на анамнеза на пациента за предишни интервенции и техния потенциал да променят повърхностната анатомия на шията. Внимателно трябва да се обмисли употребата на БЕЛКИРА при пациенти с прекомерна отпуснатост на кожата, изпъкнали ивици на подкожния шиен мускул (платизма) или други състояния, за които намаляването на мастната тъкан под брадичката може да доведе до нежелан резултат.

БЕЛКИРА трябва да се използва само за една сесия с инжекция(и) за пациент и излишното количество неизползван продукт трябва да се изхвърля по подходящ начин.

БЕЛКИРА се доставя в готови за употреба флакони за еднократна употреба. Внимателно обърнете флакона няколко пъти преди употреба. Не го разреждайте.

Въвеждайте иглата перпендикулярно на кожата за инжекции с БЕЛКИРА.

Поставянето на иглата спрямо долната челюст е много важно, тъй като от него зависи намаляването на възможността за нараняване на маргиналният мандибуларен нерв, който е двигателен клон на лицевия нерв. Нараняването на нерва се установява по асиметричната усмивка поради пареза на депресорните мускули на устните.

За да избегнете нараняване на маргиналният мандибуларен нерв:

- Не инжектирайте над долната граница на долната челюст.



- Не инжектирайте в участък, определен от линия с дължина 1-1,5 cm под долната граница (от ъгъла на долната челюст до върха на брадичката)
- Инжектирайте БЕЛКИРА само в целевата зона за третиране на мастната тъкан под брадичката (вж. фигури 1 и 3).

Фигура 1. Избягвайте зоната на маргиналният мандибуларен нерв



Избягвайте инжектиране в подкожния шиен мускул. Преди всяка терапевтична сесия палпирайте зоната под брадичката, за да се уверите в наличието на достатъчно мастна тъкан в тази зона и да идентифицирате подкожната мастна тъкан между дермата и подкожния шиен мускул (мастна тъкан преди мускула) в целевата зона за третиране (фигура 2).

Фигура 2. Сагитален изглед на зоната на подкожния шиен мускул



Очертайте планираната зона за третиране с хирургическа писалка и нанесете 1 cm² решетка за инжектиране, за да отбележите местата на инжектиране (фигури 2 и 3).

Фигура 3. Зона за третиране и шаблон за инжектиране



Не инжектирайте БЕЛКИРА извън определените параметри.

Инжекционният разтвор трябва да бъде проверен визуално преди употреба. Трябва да се използват само бистри, безцветни разтвори без видими частици.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към дезоксихолева киселина или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Наличие на инфекция в предложените места на инжектиране.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Само за подкожно приложение.

Инфекции във или около уязвими зони

Не инжектирайте на разстояние от 1 до 1,5 cm от уязвими анатомични структури.

БЕЛКИРА не трябва да се инжектира във или в близост до маргиналният мандибуларен клон на лицевия нерв, за да се избегне възможността за двигателна невропраксия, която се проявява като асиметрична усмивка или слабост на лицевите мускули. В клиничните изпитвания, увреждането на нерва е временно и във всички случаи отзвучава.

Необходимо е да се вземат мерки да се избегне неволно интрадермално или интрамускулно инжектиране. БЕЛКИРА трябва да се инжектира по средата в подкожната мастна тъкан преди подкожния шиен мускул в зоната под брадичката. Неправилни техники на инжектиране, като например плитко инжектиране, инжектиране в кръвоносни съдове и инжектиране без използване на шаблона може да доведат до кожно разязвяване и некроза, както и до образуването на белези (вж. точка 4.8). По време на инжектирането иглата не трябва да се изтегля от подкожната мастна тъкан, тъй като това може да повиши риска от интрадермална експозиция и потенциално разязвяване на кожата и некроза. БЕЛКИРА никога не трябва да се прилага повторно, ако се появи разязвяване или некроза на мястото на инжектиране. Съобщавани са случаи на инфекция на мястото на инжектиране, някои от които включват целулит и абсцес, изискващи допълнително медицинско лечение. Трябва да се обмисли въздържане от последващи лечения до отзвучаване на инфекцията на мястото на инжектиране.

Необходимо е да се вземат мерки да се избегне неволно инжектиране директно в артерия или вена, тъй като това може да доведе до съдово увреждане.

Избягвайте инжектиране в слюнчените жлези, щитовидната жлеза, лимфните възли и мускулите.

Безопасната и ефективна употреба на БЕЛКИРА извън зоната на мастната тъкан под брадичката или при по-високи от препоръчаните дози не е установена. БЕЛКИРА не трябва да се използва при пациенти със затлъстяване ($BMI \geq 30$) или при пациенти, които страдат от телесно дисморфично разстройство.

Предишни състояния/терапевтични процедури във или близо до зоната на третиране

Пациентите трябва да бъдат подложени на скрининг за други потенциални причини за предимна изпъкналост/пълнота под брадичката (напр. тиреомегалия и шийна лимфаденопатия) преди употреба на БЕЛКИРА.



Необходимо е повишено внимание, когато БЕЛКИРА се прилага при наличие на възпаление или индукция в предложеното(ите) място(места) на инжектиране или при пациенти със симптоми на дисфагия.

Необходимо е повишено внимание, когато БЕЛКИРА се прилага при пациенти с предходно хирургическо или естетично третиране на зоната под брадичката. Промени в анатомията/типичните белези или наличието на рбцова тъкан могат да повлияят възможността за безопасно прилагане на БЕЛКИРА или за получаване на желанния резултат.

Старческа възраст

Клиничните проучвания на БЕЛКИРА не включват достатъчен брой пациенти на възраст 65 години и повече, за да се определи дали те отговарят различно от по-младите пациенти, поради което при тези пациенти трябва да се подхожда с повишено внимание.

Помощни вещества с известно действие

Този лекарствен продукт съдържа 4,23 mg натрий на милилитър, които са еквивалентни на 0,2% от препоръчителния максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен на СЗО.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани клинични проучвания за взаимодействията с БЕЛКИРА.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Проучвания за репродуктивна токсичност са проведени при плъхове и зайци при експозиции до 1,8 пъти (плъхове) и 12 пъти (зайци) над експозицията при максималната препоръчителна доза при хора. Макар че те не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност, неубедителни находки на липсващ междинен белодробен дял са отбелязани при зайци в проучването за ембриофетална токсичност (вж. точка 5.3).

Липсват достатъчно и добре контролирани проучвания при бременни жени. Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на БЕЛКИРА по време на бременност.

Кърмене

Липсва информация за наличието на дезоксихолева киселина в кърмата, ефектите на лекарството върху кърмачето или ефектите на лекарството върху отделянето на кърма. Тъй като не са провеждани проучвания при кърмачки, трябва да се подхожда с повишено внимание, когато БЕЛКИРА се прилага при кърмачка.

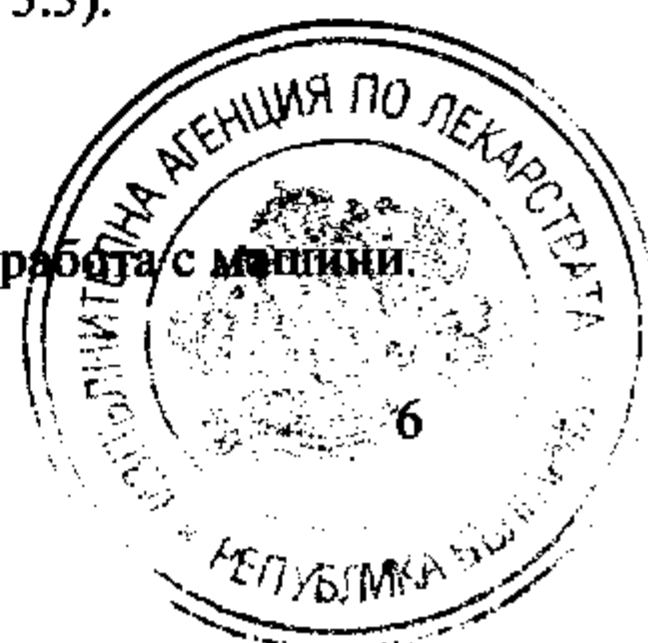
Фертилитет

Липсват клинични данни за ферилитета.

БЕЛКИРА не влияе на общото репродуктивно поведение или фертилитета при мъжки и женски плъхове при дози до 50 mg/kg, отговарящи съответно на приблизително 5- и 3-кратни граници на експозиция спрямо максималната препоръчителна доза при хора (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.



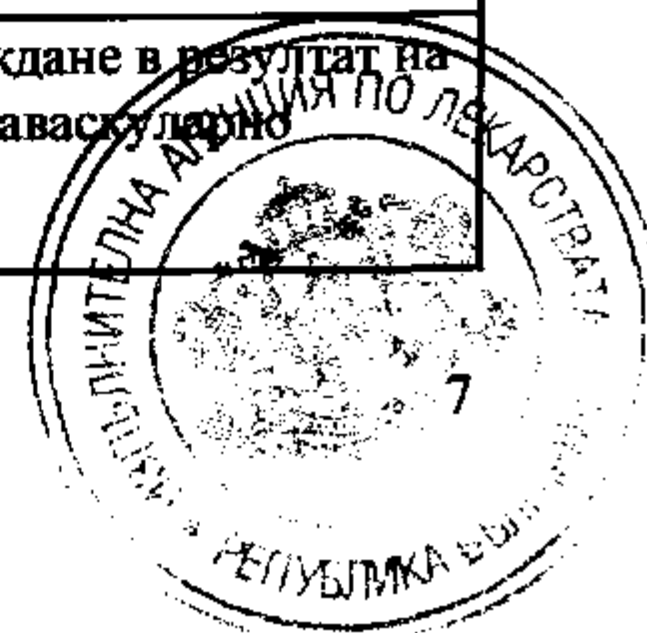
4.8 Нежелани лекарствени реакции

Данните, описани в таблицата по-долу, отразяват нежеланите лекарствени реакции, съобщени за третиране с БЕЛКИРА пациенти, които са оценени в клиничните проучвания, оценяващи употребата на БЕЛКИРА за третиране на мастната тъкан под брадичката или са съобщени при пациенти, които са оценени през постмаркетинговия период.

Следващите нежелани реакции са оценени в клинични проучвания със следните честоти:

- Много чести ($\geq 1/10$)
- Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)
- Нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$)
- Редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$)
- Много редки ($< 1/10\,000$)
- С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

<u>Системно-органи класове</u>	<u>Честота</u>	<u>Нежелани реакции</u>
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие
	Нечести	Дисгеузия
	С неизвестна честота	Хипоестезия на устата, парестезия на устата
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Нечести	Дисфония
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Дисфагия, гадене
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Стягане на кожата
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Място на инжектиране: болка, оток, подуване, анестезия, възелче, хематом, парестезия, индурация, еритем, пруритус.
	Чести	Място на инжектиране: кръвоизлив, дискомфорт, затопляне, обезцветяване.
	Нечести	Място на инжектиране: алоpecia, уртикария, язва, свръхчувствителност, белег**.
	С неизвестна честота	На мястото на инжектиране: хипоестезия, некроза*, некроза на артерия, инфекция на мястото на инжектиране***
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Чести	Увреждане на нерв на мястото на инжектиране
	С неизвестна честота	Съдово увреждане в резултат на неволно интраваскуларно инжектиране



* Нежелани реакции, свързани с некроза на мястото на инжектиране, са съобщени като некроза на мастна тъкан, некроза, кожна некроза и некроза на меките тъкани. Тези събития се появяват около зоната на лечение и засегнатата зона варира между 0,5 cm и 3 cm. В редки случаи цялата субментална област е засегната.

** Белези на мястото на инжектиране се съобщават в резултат на кожно разязвяване или некроза (вж. точка 4.4) и като цикатриксна тъкан след инжектиране.

*** Съобщавани са инфекции на мястото на инжектиране, някои от които включват целулит и абсцес (вж. точка 4.4).

Като цяло, мнозинството от нежелани реакции са преминали по време на терапевтичния интервал. Следната таблица представя нежеланите реакции, за които е съобщено, че траят повече от инжекционните интервали от 4 седмици, въз основа на резултатите от четирите изпитвания от фаза 3 (N=758) при лекувани с БЕЛКИРА пациенти.

Нежелани реакции	БЕЛКИРА	Средно време до отзвучаване ^a (диапазон)
Увреждане на нерв на мястото на инжектиране	3,6%	53 дни (1 – 334 дни)
Индурация в мястото на инжектиране	23,4%	41 дни (1 – 292 дни)
Възелче в мястото на инжектиране	12,0%	48 дни (1 – 322 дни)
Болка в мястото на инжектиране	74,1%	12 дни (1 – 333 дни)
Сетивни симптоми в мястото на инжектиране	66,4%	46 дни (1 – 349 дни)
Анестезия в мястото на инжектиране	61,6%	50 дни (1 – 349 дни)
Парестезия в мястото на инжектиране	11,3%	27 дни (1 – 297 дни)
Подуване на мястото на инжектиране	78,6%	15 дни (1 – 218 дни)
Дисфагия	1,5%	22 дни (1 – 142 дни)

^a: Отнася се само до групата с БЕЛКИРА

При клиничните проучвания за някои от локалните реакции, като индурация, възелче, анестезия, болка и подуване на мястото на инжектиране, както и увреждане на двигателен нерв на мястото на инжектиране, се съобщава, че не са отзвучали по време на клиничните проучвания.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Няма съобщения за предозиране на БЕЛКИРА при хора.

Може да се очаква инжектирането на увеличен обем или намаляването на интервала между инжекциите с БЕЛКИРА да повиши риска от локални нежелани реакции. Нежелани реакции в зони, в които лекарственият продукт не е прилаган или системни нежелани реакции са редки по време на клиничните проучвания на дози до 200 mg.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други дерматологични препарати



АТС код: D11AX24

Механизъм на действие

Дезоксихолевата киселина е цитолитично средство, което при инжектиране в локализирана подкожна мастна тъкан физически разрушава клетъчната мембрана на адипоцитите.

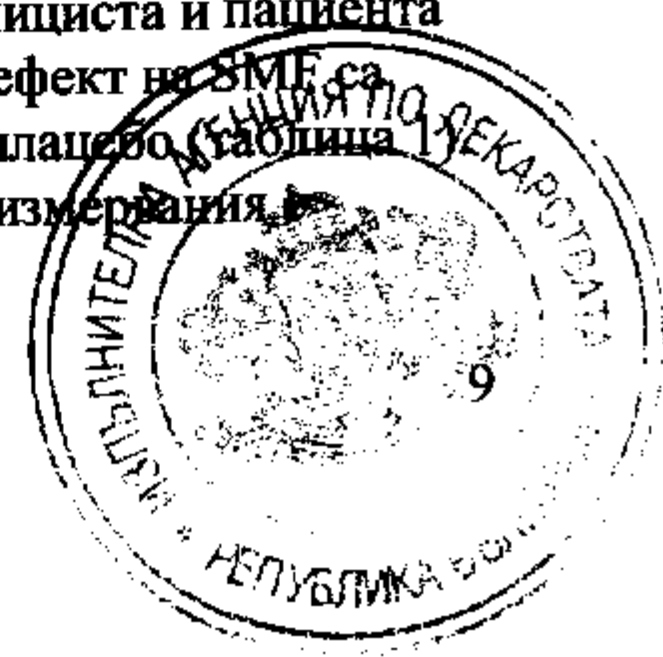
Разрушаването на адипоцитите предизвиква тъканна реакция, при която макрофагите се привличат към зоната за премахване на клетъчни остатъци и липиди, които след това се изчистват чрез естествени процеси. Това е последвано от появата на фибробласти и видимо удебеляване на фиброзните прегради, което предполага увеличаване на общото количество колаген (т.е. неоколагенеза).

Клинична ефикасност и безопасност

Проведени са четири фаза 3 рандомизирани, многоцентрови, двойнослепи плацебо-контролирани проучвания (2 идентични проучвания, проведени в Европейския съюз [ЕС], и 2 идентични проучвания, проведени в Северна Америка) за оценка на БЕЛКИРА при третиране на изпъкналост или пълнота, свързани с мастна тъкан под брадичката (submental fat, SMF), и за оценка на свързания психологичен ефект. При всички изпитвания първичните крайни точки са измерени 12 седмици след последното приложение на лечението. Всяко изпитване фаза 3 постига първичните си крайни точки за ефикасност и показва подобрене в психологическото въздействие в сравнение с плацебо.

Проучванията включват възрастни (от 19 до 65 години) с умерена или тежка степен на изпъкналост или пълнота, свързани с SMF (т.е. степен 2 или 3 по 5-точкови оценъчни скали, където 0 = липса, 4 = изключително тежка степен), определени както от оценките на клиницист, така и от оценките на участниците. Пациентите са имали до 4 терапевтични сесии в проучванията, проведени в ЕС, и до 6 сесии в проучванията, проведени в Северна Америка, с БЕЛКИРА (N=757 за всичките 4 проучвания) или плацебо (N=746) на 28-дневни интервали. Третирането е спряно, когато е постигнат желаният отговор. Инжекционният обем е по 0,2 ml за всяко от местата на инжектиране, разположени на 1 cm едно от друго в мастната тъкан под брадичката, което се изразява също така в доза на определена площ като 2 mg/cm². За всяка терапевтична сесия са разрешени максимум 100 mg (10 ml) в цялата зона за третиране. Средната възраст в проучванията, проведени в ЕС, е 46 години, а средният индекс на телесна маса (BMI) е 26. Повечето пациенти са жени (75%) и от бялата раса (94%). На изходно ниво 68% от пациентите са имали оценка от клиницист за тежест на SMF „умерена“, а 32% са имали оценка „тежка“ SMF. За проучванията, проведени в Северна Америка, средната възраст е 49 години, а средният BMI е 29 kg/m². Повечето от пациентите са жени (85%) и от бялата раса (87%). На базовото ниво 51% от пациентите са имали оценка от клиницист за тежест на SMF „умерена“, а 49% са имали за оценка „тежка“ SMF.

Първичните съставни оценки за ефикасност при проучванията в ЕС са съобщаваните от клинициста оценки на SMF (CR-SMFRS) и оценката за удовлетвореност на пациента (Скала за самооценка на участника [Subject Self Rating Scale, SSRS]). Съобщаваната от пациента оценка на SMF (PR-SMFRS) също се оценява. Психологичният ефект на SMF се оценява с помощта на няколко измерения, включително 24-точкова скала за външен вид на Derriford (Derriford Appearance Scale-24, DAS-24), въпросника за качество на живота, свързано с образа на тялото (Body Image Quality of Life Inventory, BIQLI), и скалата за съобщаван от пациента ефект на мастната тъкан под брадичката (Patient Reported-Submental Fat Impact Scale, PR-SMFIS) – въпросник с 6 точки (оценки за щастие, досада, самосъзнание, срам, състарен вид или наднормено тегло). Статистически значими подобрения в оценките на клинициста и пациента за SMF, удовлетвореността на пациента и намаляването на психологичния ефект на SMF са наблюдавани по-често при групата на БЕЛКИРА в сравнение с групата на плацебо. Намаляването на обема на мастната тъкан под брадичката е потвърдено от измерванията с шублер.



В проучванията, проведени в Северна Америка, първичните съставни оценки за ефикасност се основават най-малко на степен 2 и степен 1 подобрене на изпъкналостта или пълнотата под брадичката според съставната оценка от съобщаваните от клинициста (CR-SMFRS) и пациента (PR-SMFRS) оценки на мастната тъкан под брадичката 12 седмици след окончателното третиране. Психологичният ефект на SMF се оценява с помощта на същия въпросник с 6 точки като при проучванията в ЕС. В допълнение промените в обема на мастната тъкан под брадичката са оценени в подгрупа от пациенти (N=449, комбинирани проучвания) с помощта на ядрено-магнитен резонанс (ЯМР). Редукцията на обема на мастната тъкан под брадичката е потвърдена както с ЯМР, така и чрез измервания с шублер.

Таблица 1 по-долу показва отговора от степен 1 според оценката на клинициста (CR-SMFRS), отговора за удовлетвореност според оценката на пациента (SSRS) и подобрието в психологичния ефект (PR-SMFIS), приложени към всичките четири проучвания от фаза 3. Фигура 4 предоставя честотите на отговор на базата на оценките на клинициста за SMF при всяка визита по проучването.

Таблица 1: Оценки на клинициста и пациента за SMF, удовлетворение и психологичен ефект 12 седмици след последното третиране

	Проучвания, проведени в ЕС ^a		Проучвания, проведени в Северна Америка ^b	
	БЕЛКИРА (N=243)	Плацебо (N=238)	БЕЛКИРА (N=514)	Плацебо (N=508)
Крайна точка				
Отговор степен 1 на клинициста (CR-SMFRS) ^a	63,8%	28,6%	78,5%	35,3%
Отговор степен 1 на пациента (PR-SMFRS) ^b	63,1%	34,3%	80,3%	38,1%
Отговор за удовлетвореност на пациента (SSRS) ^c	65,4%	29%	69,1%	30,5%
Средно подобрене в психологичния ефект (PR-SMFIS) в проценти спрямо базовото ниво ^d	44,6%	18,0%	48,6%	17,3%

^a Разрешени са до 4 терапевтични сесии

^b Разрешени са до 6 терапевтични сесии

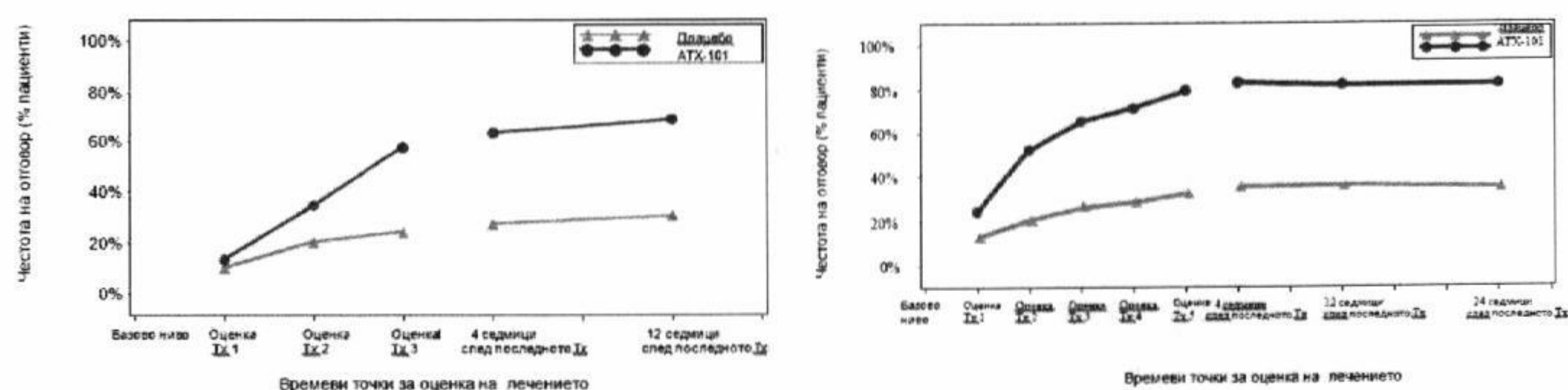
^c Най-малко редукция от степен 1 в съобщаваните от клинициста оценки (CR-SMFRS) на SMF 12 седмици след последното третиране

^d Оценка на пациента „изключително удовлетворен“, „удовлетворен“ или „слабо удовлетворен“ от SSRS 12 седмици след последното третиране

^e Средно подобрене в проценти спрямо изходното ниво, изчислено като средна промяна в PR-SMFIS спрямо изходното ниво, разделена на средната стойност на изходно ниво



Фигура 4. Честота на отговор от степен 1 според оценката на клинициста за SMF (CR-SMFRS) при всяка визита по проучването; сборни данни от проучвания в ЕС (ляв панел) и Северна Америка (десен панел)*



* $p < 0,001$ за всички времеви точки, БЕЛКИРА спрямо плацебо

Въпреки че при по-голямата част от пациентите обемът на SMF намалява, 90,0% и 92% от пациентите при проучванията съответно в ЕС и САЩ/Канада нямат промяна (68,9% и 70,5%) или подобрене (21,6% и 22,9%) в сбора от точки за отпуснатост на кожата 12 седмици след последното третиране в сравнение с изходното ниво.

Дългосрочната безопасност и поддържането на терапевтичния ефект са оценени след третирането с БЕЛКИРА. Подгрупа от първоначално отговарящите третиращи с БЕЛКИРА участници продължават в тези проучвания за проследяване, в които е доказано поддържане на терапевтичния ефект за период до 5 години.

Педиатрична популация

Употребата на БЕЛКИРА не се препоръчва при лица на възраст под 18 години.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с БЕЛКИРА във всички подгрупи на педиатричната популация при лечение на умерена до тежка изпъкналост или пълнота, свързани с мастна тъкан под брадичката при възрастни, когато наличието на мастна тъкан под брадичката има психологичен ефект за пациента (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Плазмените нива на ендogenous дезоксихолева киселина варират много във и между отделните индивиди; най-голямо количество от тази естествена вторична жлъчна киселина се отделя в системата на enterohepatic кръвообращение.

Фармакокинетиката на екзогенната дезоксихолева киселина, приложена чрез третиране с БЕЛКИРА, е сравнена с този ендogenous фон.

Абсорбция

Дезоксихолева киселина от БЕЛКИРА се абсорбира бързо след подкожно инжектиране. След приложение на максималната препоръчителна доза за едно третиране с БЕЛКИРА (100 mg) са наблюдавани максимални плазмени концентрации (средна C_{max}) с медиана на t_{max} 6 минути след инжектирането. Средната стойност на C_{max} е 1 036 ng/ml и е 2,3-кратно по-висока от средноаритметичните стойности на C_{max} , наблюдавани по време на 24-часов ендogenous период на изходно ниво в отсъствие на БЕЛКИРА. При максималната препоръчителна доза за едно третиране (100 mg) експозицията на дезоксихолева киселина (AUC_{0-24}) е по-малко от 2-кратно по-висока спрямо ендogenous експозицията. Плазмената AUC_{0-24} се повишава пропорционално на дозата до 100 mg. Плазмените нива на дезоксихолева киселина след третирането се връщат

в ендогенния диапазон в рамките на 24 часа. Не се очаква натрупване при предложената честота на третиране.

Разпределение

Обемът на разпределение се оценява на 193 l и е независим от дозата до 100 mg. Дезоксихолевата киселина се свързва в голяма степен с плазмените протеини (98%).

Елиминиране

Ендогенната дезоксихолева киселина е продукт на обмяната на холестерола и се отделя в непроменен вид в изпражненията. Дезоксихолевата киселина от БЕЛКИРА се присъединява към ендогенния запас от жлъчни киселини и се отделя заедно с ендогенната дезоксихолева киселина. Дезоксихолевата киселина се елиминира чрез чернодробните транспортни протеини от кръвта в жлъчката без значителен принос от метаболизма.

Дезоксихолевата киселина не е *in vitro* инхибитор на ензимите CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4. Дезоксихолевата киселина не индуцира CYP1A, 2B6 и 3A на клинично ниво.

Дезоксихолевата киселина не е *in vitro* инхибитор на транспортерите BSEP, MRP2, MRP4, MDR1, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP2B1 и ASBT. Дезоксихолевата киселина инхибира NTCP с IC50 2,14 μ M *in vitro*.

Бъбречно увреждане

БЕЛКИРА не е проучен при пациенти с бъбречно увреждане. Жлъчните киселини, включително дезоксихолевата киселина, се екскретират в урината в незначителни количества; малко вероятно е бъбречното увреждане да повлияе на фармакокинетиката на дезоксихолевата киселина.

Чернодробно увреждане

БЕЛКИРА не е проучен при пациенти с чернодробно увреждане. Като се имат предвид честотата на прилагане на интермитентната доза, прилаганата малка доза, която представлява около 3% от общия запас от жлъчни киселини, и силно вариращите нива на ендогенната дезоксихолева киселина, е малко вероятно фармакокинетиката на дезоксихолевата киселина след инжектиране на БЕЛКИРА да бъде повлияна от чернодробно увреждане.

Старческа възраст

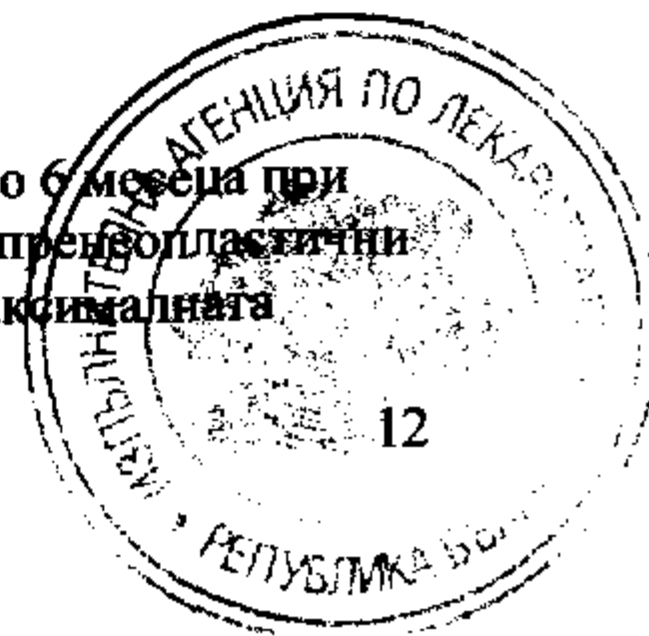
Смята се, че не е необходимо да се коригира дозата. При пациенти в старческа възраст трябва да се подхожда с повишено внимание (вж. точка 4.4).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

Канцерогенност

В проучвания за токсичност при многократно прилагане с продължителност до 6 месеца при плъхове и 9 месеца при кучета не е имало признаци на локални или системни преопластични отговори към подкожното приложение на БЕЛКИРА. При тези проучвания максималната



предвидена клинична доза е надвишена 2,5 до 12,5 пъти (на базата на mg/място на инжектиране) и 2 до 3 пъти (на базата на количествено определена системна експозиция) съответно при плъхове и кучета. Освен това, за разлика от максималния предвиден клиничен режим на ежемесечни инжекции за до 6 сесии, инжекциите с БЕЛКИРА са прилагани два пъти месечно за общо до 13 дози при плъхове и общо 20 дози при кучета. Не са провеждани проучвания за карциногенност с БЕЛКИРА.

Генотоксичност

БЕЛКИРА показва отрицателни резултати в стандартна батерия на *in vitro* (микробен анализ на обратни мутации и анализ на хромозомни аберации) и *in vivo* (анализ за микроядра) генетични токсикологични анализи.

Токсичност за развитието

Неубедителни находки за липсващ междинен белодробен дял са отбелязани при зайци в проучването за ембриофетална токсичност. Находката е значително по-голяма в групата с 30 mg/kg, но се наблюдава и при най-ниската концентрация от 10 mg/kg. Тази доза е свързана с локална токсичност за майката. Клиничното значение на тази находка не е изяснено.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Вода за инжекции
Натриев хлорид
Натриев хидроксид (за разтваряне и корекция на pH)
Динатриев фосфат, безводен
Хлороводородна киселина (за корекция на pH)

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

30 месеца.

Продуктът трябва да се използва веднага след пробиването на запушалката на флакона.

Ако не се използва незабавно, потребителят носи отговорността за времето и условията на съхранение до употребата.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

За условията на съхранение след първоначално отваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.



6.5 Вид и съдържание на опаковката

Инжекционен разтвор във флакон (стъкло тип I), снабден със запушалка (хлорбутилова гума) и обкатка (алуминий) с отчупващо се капаче (полипропилен).

Една картонена опаковка съдържа 4 флакона. Всеки флакон съдържа 2 ml инжекционен разтвор.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Всеки флакон е предназначен за употреба само при един пациент. След употреба изхвърлете неизползвания продукт.

БЕЛКИРА трябва да бъде приготвено за инжекции по следния начин:

1. Отстранете отчупващото се капаче от флакона и почистете пробиваемата запушалка на флакона с антисептик. Да не се използва, ако флаконът, обкатката или отчупващото се капаче са повредени.
2. Прикрепете стерилна игла с голям отвор към стерилна спринцовка от 1 ml за еднократна употреба.
3. Въведете стерилната игла с голям отвор в запушалката на флакона и изтеглете 1 ml БЕЛКИРА в спринцовката от 1 ml.
4. Заменете иглата с голям отвор с 0,5-инчова игла с размер 30 gauge (или по-малка). Изгонете въздушните мехурчета от цилиндъра на спринцовката, преди да инжектирате продукта в подкожната мастна тъкан.
5. За да изтеглите останалото съдържание на флакона, повторете стъпки 3 и 4.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie Limited
Citywest Business Campus
Dublin 24
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. номер: 20160303

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 28.09.2016

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

