

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Belkyra 10 mg/ml solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de solución inyectable contiene 10 mg de ácido desoxicólico.
Cada vial contiene 20 mg de ácido desoxicólico en 2 ml de solución.

Composición cualitativa y cuantitativa

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada ml contiene 184 μ mol (o 4,23 mg) de sodio a partir de cloruro de sodio, hidróxido de sodio e hidrogenofosfato de disodio anhidro.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyección).

Solución transparente e incolora, sin partículas visibles.

La formulación se ajusta a pH 8,3 con ácido clorhídrico o hidróxido de sodio y presenta una tonicidad compatible con la de tejidos y fluidos biológicos, con una osmolalidad de 300 mOsm/kg

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Belkyra está indicado para el tratamiento de la convexidad o plenitud de moderada a grave asociada con la grasa submentoniana en adultos, cuando la presencia de grasa submentoniana tiene un impacto psicológico importante en el paciente

4.2. Posología y forma de administración

Posología

El volumen total inyectado y el número de sesiones de tratamiento deben adaptarse a los objetivos del tratamiento y a la distribución de la grasa submentoniana de cada paciente individual.

Se deben inyectar 0,2 ml (2 mg) por punto de inyección, con 1 cm de distancia. No se debe superar la dosis máxima de 10 ml (100 mg, equivalente a 50 inyecciones) en una sesión de tratamiento.

Puede realizarse un máximo de 6 sesiones de tratamiento. La mayor parte de los pacientes presentará mejora entre las sesiones 2 y 4 del tratamiento.

El intervalo de tiempo entre sesiones de tratamiento debe ser de al menos 4 semanas.

Para mayor comodidad del paciente durante las inyecciones, pueden administrarse analgésicos orales o AINEs, anestesia local tópica y/o inyectable (ej., lidocaína) y/o aplicar frío con bolsas de gel congelado en la zona de inyección, a criterio del profesional sanitario.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se considera necesario ajustar la dosis (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No se considera necesario ajustar la dosis (ver sección 5.2).

Pacientes de edad avanzada (65 años y mayores)

No se considera necesario ajustar la dosis. Se debe utilizar con precaución en pacientes de edad avanzada (ver sección 4.4).

Población pediátrica

No se dispone de datos de uso de Belkyra en niños o adolescentes.

Forma de administración

El producto está indicado sólo para administración subcutánea.

Sólo deben administrar Belkyra médicos con formación, experiencia en el tratamiento y conocimientos adecuados de la anatomía submentoniana. En los países en los que la normativa lo permita, Belkyra puede ser administrado por profesionales sanitarios con formación adecuada, bajo la supervisión de un médico. El uso seguro y eficaz de Belkyra depende de la selección de pacientes adecuada, lo cual incluye conocer los antecedentes del paciente respecto a intervenciones anteriores y la posibilidad de que éstas hayan cambiado la anatomía cervical superficial. Se debe tener especial precaución al utilizar Belkyra en pacientes con excesiva laxitud cutánea, bandas platismales prominentes u otras condiciones en las cuales una reducción de la grasa submentoniana puede producir resultados no deseados.

Sólo se debe utilizar Belkyra para una sesión de inyección (inyecciones) por paciente y el exceso de producto no utilizado debe eliminarse del modo adecuado.

Belkyra se suministra en viales de un solo uso y listos para usar. Invierta despacio el vial varias veces antes de su uso y no lo diluya.

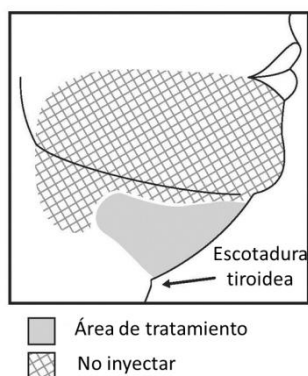
Introducir la aguja perpendicularmente a la piel para inyectar Belkyra.

La colocación de la aguja con respecto a la mandíbula resulta muy importante, ya que reduce la posibilidad de lesión del nervio marginal mandibular, una rama motora del nervio facial. La lesión en el nervio se presenta como una sonrisa asimétrica debido a la paresia de los músculos depresores del labio.

Para evitar la lesión del nervio marginal mandibular:

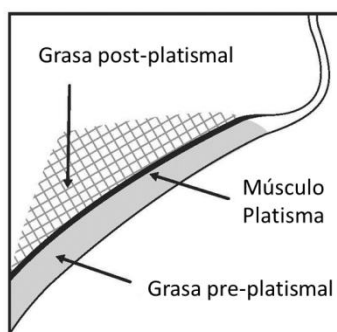
- No inyecte por encima del borde inferior de la mandíbula.
- No inyecte en una región definida por una línea de 1-1,5 cm por debajo del borde inferior (desde el ángulo de la mandíbula al mentón).
- Inyecte Belkyra sólo dentro de la zona de tratamiento con grasa submentoniana objetivo (ver figuras 1 y 3).

Figura 1. Evite la zona del nervio marginal mandibular



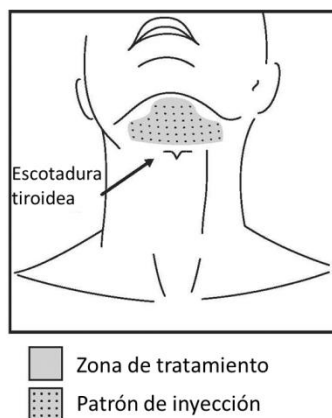
Evite inyectar en el músculo platisma. Antes de cada sesión de tratamiento, palpe la zona submentoniana para garantizar la presencia de suficiente grasa submentoniana y para identificar la grasa subcutánea entre la dermis y el músculo platisma (grasa pre-platimal) en la zona objeto de tratamiento (figura 2).

Figura 2. Vista sagital de la zona platismal



Marque la zona de tratamiento planificada con un lápiz quirúrgico y utilice una plantilla de marcaje de 1 cm² para marcar los puntos de inyección (figuras 2 y 3).

Figura 3. Zona de tratamiento y patrón de inyección



No inyectar Belkyra fuera de los parámetros definidos.

Se debe revisar visualmente la solución inyectable antes de su uso. Solo se deben utilizar soluciones transparentes, incoloras y sin partículas visibles.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al ácido desoxicólico o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Presencia de infección en los puntos de inyección propuestos

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Administración sólo por vía subcutánea.

Inyecciones en las zonas vulnerables o cerca de ellas

No inyectar en 1 o 1,5 cm de estructuras anatómicas vulnerables.

Belkyra no se debe inyectar en la rama marginal mandibular del nervio facial o cerca de ella, a fin de evitar una posible neuropraxia motora, la cual se manifiesta como una sonrisa asimétrica o debilidad de los músculos faciales. En los ensayos clínicos, la lesión del nervio fue temporal y se resolvió en todos los casos.

Se debe tener precaución para evitar la inyección intradérmica o intramuscular involuntaria. Belkyra se debe inyectar en la zona media del tejido adiposo subcutáneo pre-platismal, en la zona submentoniana. No extraiga la aguja de la grasa subcutánea durante la inyección, ya que podría aumentar el riesgo de exposición intradérmica y de una posible ulceración cutánea.

Evitar la inyección en las glándulas salivales, la glándula tiroidea, los ganglios linfáticos y los músculos.

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Belkyra fuera de la zona de grasa submentoniana o en dosis superiores a las recomendadas. No se debe administrar Belkyra a pacientes con obesidad (IMC ≥ 30) ni a pacientes con un trastorno dismórfico corporal.

Enfermedades/tratamientos preexistentes en la zona de tratamiento o cerca de ella

Se debe examinar a los pacientes para detectar otras posibles causas de convexidad/plenitud submentoniana (p. ej., tiromegalia y linfadenopatía cervical) antes de usar Belkyra.

Se debe tener precaución al administrar Belkya en presencia de inflamación o induración en el/los punto(s) de inyección propuesto(s) o en pacientes con síntomas de disfagia.

Se debe tener precaución al administrar Belkya en pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico o estético previo en la zona submentoniana. Los cambios en la anatomía/puntos de referencia o la presencia de tejido cicatricial pueden afectar a la posibilidad de administrar Belkya de forma segura o de obtener el resultado deseado.

Pacientes de edad avanzada

Los estudios clínicos de Belkya no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años y más para determinar si presentaron una respuesta diferente a la de pacientes más jóvenes, de modo que se deben adoptar precauciones con estos pacientes.

Dieta controlada en sodio

Este medicamento contiene 184 μmol (o 4,23 mg) de sodio por ml, lo cual debe ser tenido en cuenta por los pacientes que sigan una dieta controlada en sodio.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios clínicos de interacción farmacológica con Belkya.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Se han realizado estudios de reproducción en ratas y conejos con exposiciones hasta 1,8 veces (rata) y 12 veces (conejo) la exposición con la dosis máxima recomendada en humanos. A pesar de que no indican efectos perjudiciales directos ni indirectos en relación con la toxicidad reproductiva, se observaron resultados no concluyentes de pérdida del lóbulo pulmonar intermedio en conejos en el estudio de toxicidad embriofetal (ver sección 5.3).

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Belkya durante el embarazo.

Lactancia

No se dispone de información sobre la presencia de ácido desoxicólico en la leche humana, los efectos del fármaco en el lactante ni los efectos del fármaco en la producción de leche. Dado que no se han realizado estudios en madres en período de lactancia, se debe tener precaución cuando se administra Belkya a madres en período de lactancia.

Fertilidad

No existen datos clínicos acerca de la fertilidad.

Belkya no afectó al rendimiento reproductivo general ni a la fertilidad de ratas macho y hembra con dosis de hasta 50 mg/kg, lo cual corresponde a aproximadamente 5 y 3 veces los márgenes de exposición, respectivamente, de la dosis máxima recomendada en humanos (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios acerca de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Los datos descritos en la tabla siguiente reflejan las reacciones adversas notificadas en pacientes tratados con Belkyra, evaluados en los estudios clínicos que evaluaron el uso de Belkyra para el tratamiento de la grasa submentoniana.

Las reacciones adversas siguientes fueron evaluadas en los estudios clínicos y se observaron las frecuencias siguientes:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$ to $<1/1.000$)
- Muy raras ($<1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

<u>Sistema de clasificación de órganos</u>	<u>Frecuencia</u>	<u>Reacción adversa</u>
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea
	Poco frecuentes	Disgeusia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	Disfonía
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Disfagia, náuseas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Tensión de la piel
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Lugar de inyección: dolor, edema, hinchazón, anestesia, nódulo, hematoma, parestesia, induración, eritema, prurito.
	Frecuentes	Lugar de inyección: hemorragia, incomodidad, calor, decoloración.
	Poco frecuentes	Lugar de inyección: alopecia, urticaria, úlcera, hipersensibilidad.
Lesiones, intoxicación y complicaciones del procedimiento	Frecuentes	Lesión del nervio en el lugar de inyección

En general, la mayoría de reacciones adversas se solucionaron dentro del intervalo de tratamiento. La siguiente tabla presenta las reacciones adversas notificadas con una duración mayor que los intervalos de inyección de 4 semanas, a partir de los resultados de los cuatro estudios de fase 3 (N=758) en pacientes tratados con Belkyra.

Reacciones adversas	BELKYRA	Tiempo medio hasta la resolución ^a (intervalo)
Lesión del nervio en el lugar de inyección	3,6%	53 días (1-334 días)
Induración del lugar de inyección	23,4%	41 días (1-292 días)
Nódulo en el lugar de inyección	12,0%	48 días (1-322 días)

Dolor en el lugar de inyección	74,1%	12 días (1-333 días)
Síntomas sensitivos en el lugar de inyección	66,4%	46 días (1-349 días)
Anestesia en el lugar de inyección	61,6%	50 días (1-349 días)
Parestesia en el lugar de inyección	11,3%	27 días (1-297 días)
Hinchazón en el lugar de inyección	78,6%	15 días (1-218 días)
Disfagia	1,5%	22 días (1-142 días)

^{a:} Correspondiente únicamente al grupo con BELKYRA

En los estudios clínicos, se notificaron como no resueltas dentro de la duración de dichos estudios, algunas reacciones locales, como induración, nódulos, anestesia, dolor e hinchazón en el lugar de inyección y lesión del nervio motor en el lugar de inyección.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis con Belkyra en humanos.

Se puede esperar que inyectar un mayor volumen o reducir el espacio entre inyecciones de Belkyra aumente el riesgo de sufrir reacciones adversas locales. Las reacciones adversas sistémicas o fuera de la zona de tratamiento fueron poco frecuentes en los estudios clínicos con dosis de hasta 200 mg.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros preparados dermatológicos
Código ATC: D11AX24

Mecanismo de acción

El ácido desoxicólico es un fármaco citolítico que, cuando se inyecta en la grasa subcutánea localizada, altera físicamente la membrana celular de los adipocitos. La destrucción de los adipocitos provoca una respuesta del tejido en la cual se atrae a los macrófagos a la zona para eliminar los desechos celulares y los lípidos, que después se eliminan mediante los procesos naturales. Después de este proceso, aparecen los fibroblastos y se observa un engrosamiento de los septos fibrosos, lo que sugiere un aumento del colágeno total (es decir, neocolagénesis).

Eficacia clínica y seguridad

Se realizaron cuatro ensayos de fase 3, aleatorizados, multicéntricos, doble ciego y controlados con placebo (2 estudios idénticos realizados en la Unión Europea [UE] y 2 ensayos idénticos en Norteamérica) para evaluar Belkyra como tratamiento de la convexidad o plenitud asociadas con grasa submentoniana (GSM)

y el impacto psicológico asociado. En todos los ensayos, las variables primarias se midieron 12 semanas después del tratamiento final. Todos los ensayos de fase 3 cumplieron sus variables primarias y mostraron mejora en el impacto psicológico en comparación con el placebo.

Los ensayos incluyeron a adultos (de entre 19 y 65 años) con convexidad moderada o grave o plenitud asociadas con grasa submentoniana (es decir, grado 2 o 3 en escalas de puntuación de 5 puntos, donde 0 = ausente y 4 = extremo), valorada con puntuaciones de médico y paciente. Los pacientes recibieron un máximo de 4 tratamientos en los ensayos realizados en la UE, y un máximo de 6 en los realizados en Norteamérica, con Belkyra (N=757 en los 4 estudios) o placebo (N=746) en intervalos de 28 días. El tratamiento se interrumpió al alcanzarse la respuesta deseada. El volumen de inyección fue de 0,2 ml por punto de inyección, con una distancia de 1 cm en el tejido de GSM, lo cual también se expresa como una dosis por zona de 2 mg/cm². Se permitió un máximo de 100 mg (10 ml) en cada sesión de tratamiento para toda la zona de tratamiento.

La media de edad en los ensayos realizados en la UE fue de 46 años y el IMC medio fue de 26. La mayor parte de los pacientes fueron mujeres (75%) y de raza blanca (94%). Al inicio, el 68% de los pacientes presentaba una gravedad de GSM puntuada por el médico como moderada y el 32% como grave. En los ensayos realizados en Norteamérica, la media de edad fue de 49 años y el IMC medio fue de 29 kg/m². La mayor parte de los pacientes eran mujeres (85%) y de raza blanca (87%). Al inicio, el 51% de los pacientes presentaba una GSM puntuada por el médico como moderada y el 49% como grave.

Las variables de eficacia co-primarias en los ensayos de la UE fueron las puntuaciones de la grasa submentoniana notificadas por el médico (CR-SMFRS) y la valoración de satisfacción del paciente (Subject Self Rating Scale [SSRS]). También se valoró la puntuación de la grasa submentoniana notificada por los pacientes (PR-SMFRS). El impacto psicológico de la grasa submentoniana se evaluó utilizando varias mediciones, incluida la escala de aspecto de Derriford 24 (DAS-24), el inventario de calidad de vida relacionado con la imagen corporal (BIQLI) y la escala de impacto de grasa submentoniana notificada por el paciente (PR-SMFIS), un cuestionario de 6 ítems (que valora la felicidad, la molestia, el complejo, la vergüenza y el parecer más mayor o con sobrepeso). Se observaron mejoras estadísticamente significativas en la grasa submentoniana puntuada por médico y paciente, mejoras en la satisfacción del paciente y reducción del impacto psicológico con mayor frecuencia en el grupo tratado con Belkyra que en el grupo con placebo (Tabla 1). La reducción del volumen de grasa submentoniana se confirmó mediante mediciones con adipómetro.

En los estudios realizados en Norteamérica, las variables co-primarias de eficacia se basaron en mejoras de al menos 2 puntos y 1 punto en la convexidad o plenitud submentoniana, en el compuesto de las puntuaciones de grasa submentoniana notificadas por el médico (CR-SMFRS) y por el paciente (PR-SMFRS) 12 semanas después del tratamiento final. El impacto psicológico de la grasa submentoniana se evaluó con el cuestionario de 6 ítems del mismo modo que en los ensayos de la UE. Además, se evaluaron los cambios en el volumen de grasa submentoniana en un subconjunto de pacientes (N=449, ensayos combinados) mediante resonancia magnética (RM). La reducción del volumen de grasa submentoniana se confirmó tanto con RM como con mediciones con adipómetro.

La tabla 1 muestra la mejora de 1 punto en la respuesta del médico (CR-SMFRS) y la mejora en la respuesta de satisfacción del paciente (SSRS) y en el impacto psicológico (PR-SMFIS) en los cuatro ensayos de fase 3. La figura 4 ofrece las tasas de respuesta basadas en las puntuaciones de grasa submentoniana notificadas por el médico en cada visita de estudio.

Tabla 1: Puntuaciones de la grasa submentoniana notificadas por médico y paciente, satisfacción e impacto psicológico 12 semanas después del último tratamiento

Variable	Ensayos realizados en la UE ^a		Ensayos realizados en Norteamérica ^b	
	BELKYRA (N=243)	Placebo (N=238)	BELKYRA (N=514)	Placebo (N=508)
Respuesta del médico de 1 punto (CR-	63,8%	28,6%	78,5%	35,3%

SMFRS) ^c				
Respuesta del paciente de 1 punto (PR-SMFRS) ^c	63,1%	34,3%	80,3%	38,1%
Respuesta de satisfacción del paciente (SSRS) ^d	65,4%	29%	69,1%	30,5%
Mejora porcentual media en impacto psicológico (PR-SMFIS) con respecto al inicio ^e	44,6%	18,0%	48,6%	17,3%

^a Hasta 4 sesiones de tratamiento permitidas

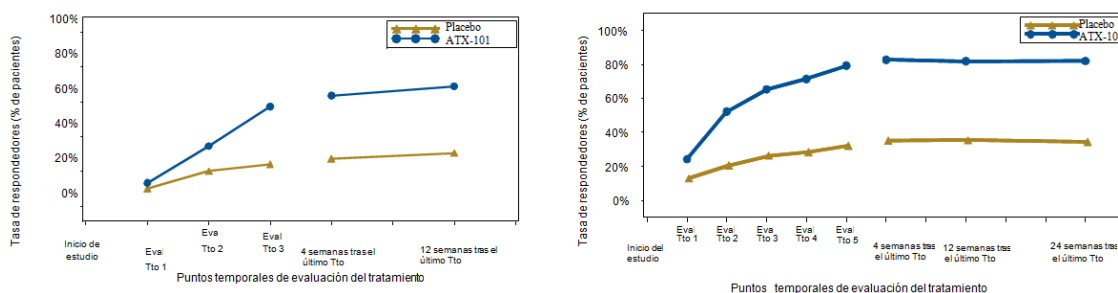
^b Hasta 6 sesiones de tratamiento permitidas

^c Una reducción de al menos 1 punto en las puntuaciones notificadas por el médico (CR-SMFRS) en GSM 12 semanas después del último tratamiento

^d Una puntuación de paciente de “extremadamente satisfecho”, “satisfecho” o “ligeramente satisfecho” en la SSRS 12 semanas después del último tratamiento

^e Mejora porcentual media con respecto al inicio, calculada como el cambio medio en la PR-SMFIS con respecto al inicio dividido por la media inicial

Figura 4: Tasas de respondedores de 1 punto en la puntuación de la GSM del médico (CR-SMFRS) en cada visita de estudio; datos agrupados de ensayos de la UE (gráfico izquierdo) y Norteamérica (gráfico derecho)*



$p < 0,001$ en todas las evaluaciones, BELKYRA frente a placebo

A pesar de que la mayor parte de los pacientes presentaron reducciones en los volúmenes de grasa submentoniana, el 90,0% y el 92% de los pacientes de los ensayos de la UE y EE.UU./Canadá respectivamente, no presentaron cambios (68,9% y un 70,5%) o presentaron mejora (21,6% y un 22,9%) en las puntuaciones de laxitud de la piel 12 semanas después del último tratamiento, en comparación con los valores iniciales.

Asimismo, se evaluó la seguridad a largo plazo y el mantenimiento del efecto del tratamiento después del tratamiento con Belkyra. Un subgrupo de los respondedores inicialmente tratados con Belkyra continuó en estos estudios de seguimiento, en los que se demostró una duración de los efectos del tratamiento de hasta 5 años.

Población pediátrica

No se recomienda el uso de Belkyra en menores de 18 años.

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Belkyra en todos los grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la convexidad de moderada a grave o de la plenitud asociada con la grasa submentoniana en adultos, cuando la presencia de grasa submentoniana tiene un impacto psicológico en el paciente (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Las concentraciones plasmáticas de ácido desoxicólico endógeno son muy variables entre individuos y también en un mismo individuo, y la mayor parte de este ácido biliar secundario natural queda secuestrado en la circulación enterohepática.

La farmacocinética del ácido desoxicólico exógeno administrado a través del tratamiento con Belkyra se comparó con este contexto endógeno.

Absorción

El ácido desoxicólico de Belkyra se absorbe rápidamente después de la inyección subcutánea. Después de administrar la dosis máxima recomendada para una sesión con Belkyra (100 mg), se observaron concentraciones plasmáticas máximas ($C_{máx}$ media) con una mediana de $t_{máx}$ de 6 minutos después de la inyección. Se observó un valor medio de $C_{máx}$ de 1036 ng/ml y 2,3 veces mayor que los valores medios de $C_{máx}$ observados en el período endógeno basal de 24 horas en ausencia de Belkyra. Con la dosis máxima recomendada por sesión de tratamiento (100 mg), la exposición a ácido desoxicólico (AUC_{0-24}) fue menos de 2 veces más alta que la exposición endógena. La AUC_{0-24} plasmática aumentó de un modo proporcional a la dosis hasta los 100 mg. Las concentraciones plasmáticas de ácido desoxicólico pos tratamiento volvieron al intervalo endógeno en un plazo de 24 horas. No se espera acumulación con la frecuencia de tratamiento propuesta.

Distribución

El volumen de distribución se estimó en 193 l y es independiente de la dosis hasta 100 mg. El ácido desoxicólico se une ampliamente a proteínas plasmáticas (98%).

Eliminación

El ácido desoxicólico endógeno es un producto del metabolismo del colesterol y se excreta intacto en las heces. El ácido desoxicólico de Belkyra se une al conjunto de ácidos biliares endógenos y se excreta junto con el ácido desoxicólico endógeno. El ácido desoxicólico se elimina a través de proteínas transportadoras hepáticas desde la sangre a la bilis, sin ninguna contribución significativa de metabolismo.

El ácido desoxicólico no es un inhibidor in vitro de las enzimas CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4. El ácido desoxicólico no indujo CYP1A, 2B6 ni 3A a nivel clínicamente relevante.

El ácido desoxicólico no es un inhibidor in vitro de los transportadores BSEP, MRP2, MRP4, MDR1, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP2B1 y ASBT. El ácido desoxicólico inhibió NTCP con una CI_{50} de 2,14 μ M in vitro.

Insuficiencia renal

No se ha estudiado Belkyra en pacientes con insuficiencia renal. Los ácidos biliares, incluido el ácido desoxicólico, se excretan en la orina en cantidades insignificantes, por lo que resulta improbable que la insuficiencia renal influya en la farmacocinética del ácido desoxicólico.

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado Belkyra en pacientes con insuficiencia hepática. Considerando la frecuencia intermitente de la dosificación, la pequeña dosis administrada que representa aproximadamente el 3% de la cantidad total del conjunto de los ácidos biliares y los niveles altamente variables de ácido desoxicólico endógeno, resulta improbable que la farmacocinética del ácido desoxicólico después de la inyección de Belkyra se vea influenciada por la insuficiencia hepática.

Pacientes de edad avanzada

No se considera necesario ajustar la dosis. Se debe utilizar con precaución en pacientes de edad avanzada (ver sección 4.4).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

Carcinogenicidad

En estudios de toxicidad a dosis repetidas con una duración máxima de 6 meses en ratas y 9 meses en perros, no se observó indicación alguna de respuestas pre neoplásicas locales o sistémicas a la administración subcutánea de Belkyra. En estos estudios, la dosis clínica máxima prevista se superó en 2,5 a 12,5 veces (basado en mg/punto de inyección) y en 2 a 3 veces (basado en exposición sistémica cuantificada) en ratas y perros respectivamente. Asimismo, a diferencia del tratamiento clínico máximo previsto de una inyección mensual durante un máximo de 6 sesiones, las inyecciones de Belkyra se administraron dos veces al mes hasta un máximo de 13 dosis totales en ratas y 20 dosis totales en perros. No se han realizado estudios de carcinogenicidad con Belkyra.

Genotoxicidad

Belkyra mostró resultado negativo en una batería estándar de pruebas de toxicología genética in vitro (ensayo de mutación inversa microbiana y ensayo de aberraciones cromosómicas) e in vivo (ensayo de micronúcleos).

Toxicidad en el desarrollo

Se observaron resultados no concluyentes de pérdida del lóbulo pulmonar intermedio en el estudio de toxicidad embriofetal en conejos. Se produjo un resultado significativamente mayor en el grupo de 30 mg/kg, pero también aparecía con la concentración más baja de 10 mg/kg. Esta dosis se asoció con toxicidad local materna. La significación clínica del resultado no es clara.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Agua para preparaciones inyectables
Cloruro de sodio
Hidróxido de sodio (para disolución y ajuste del pH)
Hidrogenofosfato de disodio anhidro
Ácido clorhídrico (para ajuste del pH)

6.2. Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3. Periodo de validez

30 meses

El producto debe utilizarse inmediatamente después de perforar el tapón del vial.

Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento serán responsabilidad del usuario.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Solución para inyección en un vial (vidrio de tipo I) con un tapón (caucho de clorobutilo) y un sello (aluminio) con tapa abatible (polipropileno).

Una caja contiene 4 viales. Cada vial contiene 2 ml de solución inyectable.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Cada vial es para uso en un único paciente. Después del uso, elimine el medicamento no utilizado.

Belkya se debe preparar para su inyección de la siguiente manera:

1. Retire la tapa a presión del vial y limpie el tapón perforable del vial con un antiséptico. No usar si el vial, el sello o la tapa están dañados.
2. Coloque una aguja estéril de gran calibre en una jeringa estéril desechable de 1 ml.
3. Introduzca la aguja estéril de gran calibre en el tapón del vial y extraiga 1 ml de Belkya en la jeringa de 1 ml.
4. Cambie la aguja de gran calibre por una aguja de 30 G (o inferior) de 12-13 mm. Expulse las burbujas de aire de la jeringa antes de inyectar el producto en la grasa subcutánea.
5. Para extraer el contenido restante del vial, repita los pasos 3 y 4.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Allergan Pharmaceuticals International Limited
Clonshaugh Industrial Estate
Coolock
Dublin 17
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

81.627

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Enero 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2018

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>