

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Belkyra 10 mg/ml, oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml oplossing voor injectie bevat 10 mg deoxycholinezuur.
Elke injectieflacon bevat 20 mg deoxycholinezuur in 2 ml oplossing.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke ml bevat 4,23 mg natrium.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectievloeistof).

Een heldere, kleurloze oplossing, zonder zichtbare deeltjes.

De formulering wordt met zoutzuur of natriumhydroxide aangepast tot een pH van 8,3 en heeft een toniciteit die compatibel is met die van biologische weefsels en vloeistoffen bij een osmolaliteit van 300 mOsm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Belkyra is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige convexiteit of volheid, geassocieerd met submentaal vet bij volwassenen als de aanwezigheid van submentaal vet een belangrijke psychologische impact heeft op de patiënt.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Het totaalvolume dat wordt geïnjecteerd en het aantal behandelsessies moeten worden aangepast aan de distributie van het submentaal vet bij de individuele patiënt en aan de behandeldoelen.

Injecteer 0,2 ml (2 mg) per injectieplaats met 1 cm tussenruimte. De maximumdosering van 10 ml (100 mg, equivalent aan 50 injecties) mag in één behandelsessie niet worden overschreden.

Er mogen maximaal 6 behandelsessies plaatsvinden. Bij de meeste patiënten is na 2 tot 4 behandelsessies sprake van verbetering.

Het tijdsinterval tussen behandelsessies dient ten minste 4 weken te zijn.

Om het comfort voor de patiënt tijdens het injecteren te verbeteren, kan een oraal analgeticum of NSAID, topisch en/of injecteerbaar lokaal anestheticum (zoals lidocaïne) worden toegediend en/of verkoeling met ijskompresen worden toegepast op de plaats van injectie, naar keuze van de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Speciale populaties

Nierinsufficiëntie

Een doseringsaanpassing wordt niet nodig geacht (zie rubriek 5.2).

Leverinsufficiëntie

Een doseringsaanpassing wordt niet nodig geacht (zie rubriek 5.2).

Ouderen (65 jaar en ouder)

Een doseringsaanpassing wordt niet nodig geacht. Bij ouderen dient voorzichtigheid te worden betracht (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van Belkya bij kinderen of adolescenten.

Wijze van toediening

Dit product is uitsluitend geïndiceerd voor subcutane toediening.

Belkya mag uitsluitend worden toegediend door artsen met geschikte kwalificaties, expertise in de behandeling en kennis van de submentale anatomie. Als de nationale richtlijnen het toelaten, mag Belkya worden toegediend door gekwalificeerde beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg, onder toezicht van een arts. Een veilig en effectief gebruik van Belkya is afhankelijk van een juiste patiëntselectie, onder andere op basis van kennis van de voorgeschiedenis van de patiënt voor wat betreft eerdere interventies en hun mogelijkheid de oppervlakkige cervicale anatomie te veranderen. Het gebruik van Belkya bij patiënten met overmatige laxiteit van de huid, prominente platysmabanden of andere aandoeningen waarbij reductie van submentaal vet kan leiden tot een ongewenst resultaat, moet zorgvuldig worden overwogen.

Belkya mag uitsluitend worden gebruikt voor één sessie van injectie(s) per patiënt en het restant ongebruikt product moet op de juiste wijze worden afgevoerd.

Belkya wordt geleverd in gebruiksklare injectieflacons voor eenmalig gebruik. Keer de injectieflacon vóór gebruik enkele malen rustig om. Verdun het niet.

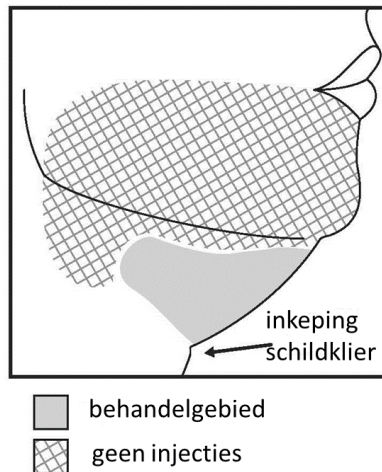
Breng de naald voor injectie met Belkya loodrecht op de huid in.

De naaldplaatsing ten opzichte van de kaak is erg belangrijk, omdat dit de kans verkleint op letsel van de marginale mandibulaire zenuw, een motorische tak van de aangezichts-zenuw. Letsel van de zenuw uit zich als een asymmetrische glimlach als gevolg van parese van spieren die de lip omlaag trekken.

Ter voorkoming van letsel van de marginale mandibulaire zenuw:

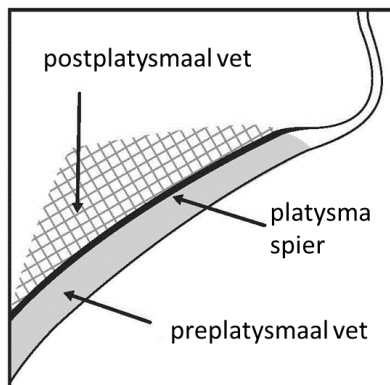
- Niet injecteren boven de onderrand van de kaak.
- Niet injecteren binnen een gebied dat wordt begrensd door een rand van 1-1,5 cm onder de onderrand (vanaf de hoek van de kaak tot de kin).
- Injecteer Belkya alleen binnen het doelgebied voor de behandeling van submentaal vet (afbeelding 1 en 3).

Afbeelding 1. Vermijd het Gebied van de Marginale Mandibulaire Zenuw



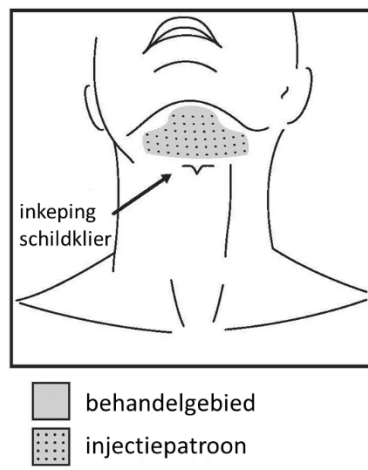
Vermijd het injecteren in het platysma. Palpeer voorafgaand aan elke behandelsessie het submentale gebied om te zien of er voldoende submentaal vet is en om subcutaan vet te identificeren tussen de dermis en het platysma (pre-platysmaal vet) binnen het doelgebied (afbeelding 2).

Afbeelding 2. Sagittale Weergave van het Platysmagebied



Markeer het geplande behandelgebied met een chirurgische pen en gebruik een 1 cm²-injectieraster voor het markeren van de injectieplaatsen (afbeelding 2 en 3).

Afbeelding 3. Behandelgebied en Injectiepatroon



Injecteer Belkyra niet buiten de gedefinieerde parameters.

De oplossing voor injectie moet voor gebruik visueel worden geïnspecteerd. Alleen heldere, kleurloze oplossingen zonder zichtbare deeltjes mogen worden gebruikt.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Aanwezigheid van infectie op de beoogde injectieplaatsen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Mag alleen subcutaan worden toegediend.

Injecties in of nabij kwetsbare gebieden

Injecteer niet binnen 1 tot 1,5 cm van kwetsbare anatomische structuren.

Belkyra mag niet worden geïnjecteerd in of nabij de marginale mandibulaire tak van de aangezichtszenuw ter voorkoming van risico op motorische neurapraxie. Dit manifesteert zich als een asymmetrische glimlach of zwakte van de aangezichtsspieren. In de klinische studies bleek zenuwletsel tijdelijk van aard en werd in alle gevallen genezen.

Er dient voorkomen te worden dat er onbedoeld intradermaal of intramusculair wordt geïnjecteerd. Belkyra moet halverwege het preplatysmale subcutane vetweefsel in het submentale gebied worden geïnjecteerd. Onjuiste injectietechnieken, zoals oppervlakkige injecties, intravasculaire injecties en het nalaten van gebruik van een injectieraster voor het markeren van de injectieplaats, kunnen leiden tot huidulceratie en necrose en littekenvorming (zie rubriek 4.8). Tijdens het injecteren mag de naald niet uit het subcutane vet worden teruggetrokken, omdat dit het risico op intradermale blootstelling en mogelijke huidulceratie en necrose kan vergroten. Belkyra mag nooit opnieuw worden toegediend als er ulceratie of necrose op de injectieplaats zijn opgetreden. Gevallen van infectie op de injectieplaats zijn gerapporteerd, waaronder cellulitis en abscessen die aanvullende medische behandeling vereisen. Overweeg om de volgende behandelingen uit te stellen totdat de infectie op de injectieplaats verdwenen is.

Voorzichtigheid is geboden om onopzettelijke injectie rechtstreeks in een slagader of een ader te vermijden, omdat dit kan leiden tot vaatletsel.

Vermijd injectie in de speekselklieren, schildklier, lymfeklieren of spieren.

Veilig en effectief gebruik van Belkyra buiten het SMV-gebied (gebied met submentaal vet) of bij hogere doseringen dan de aanbevolen doseringen is niet vastgesteld. Belkyra mag niet worden gebruikt bij patiënten die lijden aan obesitas ($BMI \geq 30$) of bij patiënten die een stoornis van de lichaamsbeleving (BDD, *body dysmorphic disorder*) hebben.

Reeds bestaande aandoeningen/behandelingen in of nabij het te behandelen gebied

Patiënten moeten voorafgaand aan het gebruik van Belkyra worden gescreend op andere mogelijke oorzaken van convexiteit/volheid van het submentale gebied (bijv. thyromegalie en cervicale lymfadenopathie).

Voorzichtigheid dient te worden betracht wanneer Belkyra wordt toegediend in aanwezigheid van een ontsteking of verharding op de beoogde injectieplaats(en) of aan patiënten met symptomen van dysfagie.

Voorzichtigheid dient te worden betracht wanneer Belkya wordt toegediend aan patiënten die eerder een chirurgische of esthetische behandeling van het submentale gebied hebben ondergaan. Veranderingen in anatomie/oriëntatiepunten of aanwezigheid van littekenweefsel kunnen van invloed zijn op het veilig toedienen van Belkya of het bereiken van het gewenste resultaat.

Ouderen

Aan de klinische studies naar Belkya hebben onvoldoende patiënten van 65 jaar en ouder deelgenomen om vast te stellen of zij anders reageren dan jongere patiënten; om die reden moet voorzichtigheid worden betracht met deze patiënten.

Hulpstoffen met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat 4,23 mg natrium per ml, equivalent aan 0,2% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen klinische studies naar geneesmiddelinteracties uitgevoerd met Belkya.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn reproductiestudies uitgevoerd met ratten en konijnen bij een blootstelling tot 1,8 (rat) en 12 (konijn) maal de maximaal aanbevolen dosering voor mensen. Hoewel de resultaten van deze studies niet duiden op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit, werden in de embryofoetale toxiciteitsstudie niet-conclusieve resultaten van een ontbrekende middelste longkwab gemeld bij konijnen (zie rubriek 5.3).

Er zijn geen adequate en goed gecontroleerde studies uitgevoerd bij zwangere vrouwen. Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Belkya te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Er is geen informatie beschikbaar over de aanwezigheid van deoxycholinezuur in moedermelk, de effecten van het geneesmiddel op de zuigelingen die borstvoeding krijgen of de effecten van het geneesmiddel op de melkproductie. Omdat er geen studies bij vrouwen die borstvoeding geven zijn uitgevoerd, moet voorzichtigheid worden betracht bij het toedienen van Belkya aan vrouwen die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens over vruchtbaarheid beschikbaar.

Belkya heeft geen invloed gehad op de algemene reproductieve prestaties of de vruchtbaarheid van mannelijke of vrouwelijke ratten met doses tot 50 mg/kg, overeenkomend met respectievelijk ongeveer 5 en 3 maal de blootstellingsmarge in vergelijking met de maximaal aanbevolen dosering voor mensen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen studies uitgevoerd met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Onderstaande tabel toont de bijwerkingen voor patiënten die zijn behandeld met Belkya die werden geëvalueerd in de klinische studies waarbij het gebruik van Belkya werd beoordeeld voor de behandeling van submentaal vet of gerapporteerd voor patiënten waarvan de gegevens zijn geëvalueerd in de postmarketing-periode.

Mogelijke bijwerkingen staan vermeld per systeem/orgaanklasse volgens MedDRA en zijn gebaseerd op de volgende classificering: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen gegeven in volgorde van afnemende ernst.

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn
	Soms	Dysgeusie
	Niet bekend	Orale hypo-esthesie, orale paresthesie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Soms	Dysfonie
Maag-darmstelselaandoeningen	Vaak	Dysfagie, misselijkheid
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Strak aanvoelende huid
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Injectieplaats: pijn, oedeem, zwelling, anesthesie, nodulus, hematoom, paresthesie, verharding, erytheem, pruritus
	Vaak	Injectieplaats: hemorragie, ongemak, warmte, verkleuring
	Soms	Injectieplaats: alopecie, urticaria, zweer, overgevoeligheid, litteken**, injectieplaatsgezwel
	Niet bekend	Injectieplaats: hypo-esthesie, necrose*, slagader necrose, infectie op de injectieplaats***
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Vaak	Zenuwletsel op de injectieplaats
	Niet bekend	Vaatletsel door onopzettelijke intravasculaire injectie

* Er zijn bijwerkingen gerapporteerd die verband houden met necrose op de injectieplaats, zoals necrose van vetweefsel, necrose, necrose van de huid en necrose van zacht weefsel. Deze bijwerkingen traden op rondom het behandelgebied, waarbij het aangetaste gebied varieerde tussen 0,5 cm en 3 cm. In zeldzame gevallen was het gehele submentale gebied aangetast.

** Littekenvorming op de injectieplaats is gerapporteerd als gevolg van huidulceratie of necrose (zie rubriek 4.4) en als littekenweefsel na de injectie.

*** Infectie op de injectieplaats is gerapporteerd, waaronder cellulitis en abscessen (zie rubriek 4.4).

In het algemeen verdwijnen de meeste bijwerkingen binnen het behandelinterval. In de tabel hieronder vindt u de bijwerkingen waarvan is gerapporteerd dat ze langer duurden dan de periode van 4 weken tussen de injecties. Dit is gebaseerd op de resultaten uit de vier fase III-studies (N = 758) bij patiënten die met Belkya werden behandeld.

Bijwerkingen	Belkya	Gemiddelde oplossingstijd ^a (uitersten)
Zenuwletsel op de injectieplaats	3,6%	53 dagen (1-334 dagen)
Verharding op de injectieplaats	23,4%	41 dagen (1-292 dagen)
Nodulus op de injectieplaats	12,0%	48 dagen (1-322 dagen)
Pijn op de injectieplaats	74,1%	12 dagen (1-333 dagen)
Sensorische symptomen op de injectieplaats	66,4%	46 dagen (1-349 dagen)
Verdoofd gevoel op de injectieplaats	61,6%	50 dagen (1-349 dagen)
Paresthesie op de injectieplaats	11,3%	27 dagen (1-297 dagen)
Zwelling op de injectieplaats	78,6%	15 dagen (1-218 dagen)
Dysfagie (slikklachten)	1,5%	22 dagen (1-142 dagen)

^a: Heeft alleen betrekking op de Belkya-groep

Van een aantal van de lokale reacties die optraden tijdens de klinische studies, zoals verharding, nodulus, verdoofd gevoel, pijn en zwelling op de injectieplaats en zenuwletsel op de injectieplaats, is gerapporteerd dat ze niet binnen de duur van de klinische studies waren verdwenen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Naar verwachting zal het injecteren van een groter volume Belkya of met kleinere tussenruimtes tussen de injecties het risico op lokale bijwerkingen vergroten. Gebieden zonder behandeling of systemische bijwerkingen kwamen niet frequent voor tijdens klinische studies met doses tot 200 mg.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere dermatologische preparaten

ATC-code: D11AX24

Werkingsmechanisme

Deoxycholinezuur is een cytolytisch geneesmiddel dat bij injectie in lokaal subcutaan vet het celmembraan van adipocyten fysiek verstoort. De vernietiging van adipocyten lokt een weefselrespons uit waarbij macrofagen naar het gebied worden gelokt om cellulair debris en lipiden te elimineren, waarna deze via natuurlijke processen worden afgevoerd. Dit wordt gevolgd door de komst van fibroblasten en een waargenomen verdikking van fibreuze septa, hetgeen duidt op een toename van totaal collageen (d.w.z. neocollagenese).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Er zijn vier gerandomiseerde, multicenter, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase III-studies uitgevoerd (2 identieke studies in de Europese Unie [EU] en 2 identieke studies in Noord-Amerika) om Belkyra te evalueren voor de behandeling van convexiteit of volheid, geassocieerd met submentaal vet (SMV) en de beoordeling van de geassocieerde psychologische impact daarvan. In alle studies werden de primaire eindpunten 12 weken na de laatste behandeling gemeten. Elke fase III-studie behaalde de primaire werkzaamheidseindpunten en liet een verbetering zien in de psychologische impact versus placebo.

Aan de studies namen volwassenen (van 19 tot 65 jaar) deel met matige of ernstige convexiteit of volheid, geassocieerd met SMV (d.w.z. 2 of 3 op een 5-punts positie-schaal waarbij 0 = afwezig, 4 = extreem), beoordeeld door zowel de arts als de proefpersoon. Patiënten in de studies in de EU kregen maximaal 4 behandelingen, en in de studies in Noord-Amerika maximaal 6 behandelingen met Belkyra (N=757 voor alle 4 studies) of placebo (N=746) met intervallen van 28 dagen. De behandeling werd gestopt zodra de gewenste respons werd behaald. Het injectievolume was 0,2 ml per injectieplaats met 1 cm tussenruimte in het SMV-weefsel, wat ook wordt uitgedrukt in dosis per gebied als 2 mg/cm². Voor elke behandelsessie was een maximum van 100 mg (10 ml) toegestaan voor het totale behandelgebied.

De gemiddelde leeftijd in de studies in de EU was 46 jaar en de gemiddelde BMI was 26. De meeste patiënten waren vrouw (75%) en blank (94%). Bij baseline had 68% van de patiënten een door de arts beoordeelde SMV-ernstscore van matig en 32% had een SMV-score van ernstig. Voor studies uitgevoerd in Noord-Amerika was de gemiddelde leeftijd 49 jaar en de gemiddelde BMI 29 kg/m². De meeste patiënten waren vrouw (85%) en blank (87%). Bij baseline had 51% van de patiënten een door de arts beoordeelde SMV-ernstscore van matig en 49% had een SMV-score van ernstig.

De coprimaire werkzaamheidsbeoordelingen in de EU-studies waren de beoordeling door de arts van het SMV (CR-SMFRS) en de tevredenheidsbeoordeling door de patiënt (Subject Self Rating Scale [SSRS]). De beoordeling door de patiënt van SMV (PR-SMFRS) werd ook beoordeeld. De psychologische impact van SMV werd geëvalueerd met behulp van verschillende meetinstrumenten, waaronder de Derriford Appearance Scale-24 (DAS-24), de Body Image Quality of Life Inventory (BIQLI) en de Patient Reported-Submental Fat Impact Scale (PR-SMFIS), een lijst met 6 vragen (beoordeling geluk, hinder, zelfbewustzijn, schaamte, ouder uiterlijk of overgewicht). Statistisch significante verbeteringen in het door de arts en de patiënt beoordeelde SMV, patiënttevredenheid en afname van de psychologische impact van SMV werden vaker waargenomen in de Belkyra-groep dan in de placebogroep (tabel 1). De afname van submentaal vet werd bevestigd met schuifmaatmetingen.

In de studies die werden uitgevoerd in Noord-Amerika waren de coprimaire werkzaamheidsbeoordelingen gebaseerd op een verbetering van ten minste 2 punten en ten minste 1 punt in convexiteit of volheid van het submentaal vet in de beoordelingen, samengesteld uit de beoordeling van de arts (CR-SMFRS) en van de patiënt (PR-SMFRS) van submentaal vet 12 weken na de laatste behandeling. De psychologische impact van SMV werd beoordeeld op basis van dezelfde vragenlijst met 6 vragen als in de EU-studies. Daarnaast werden de wijzigingen in submentaal vet geëvalueerd in een subset patiënten (N=449, gecombineerde studies) met behulp van magnetische resonantiebeeldvorming (MRI). De afname in submentaal vet werd bevestigd met zowel MRI als schuifmaatmetingen.

Onderstaande Tabel 1 toont een verbetering van 1 punt in de respons van de arts (CR-SMFRS), respons tevredenheid van de patiënt (SSRS) en de psychologische impact (PR-SMFIS), toegepast op alle vier fase III-studies. Afbeelding 4 toont de responspercentages op basis van de SMV-beoordelingen van de arts na elk studiebezoek.

Tabel 1: Beoordelingen arts en patiënt van SMV, tevredenheid en psychologische impact 12 weken na laatste behandeling

	Studies uitgevoerd in de EU ^a		Studies uitgevoerd in Noord-Amerika ^b	
Eindpunt	Belkyra (N=243)	Placebo (N=238)	Belkyra (N=514)	Placebo (N=508)
1-punts respons arts (CR-SMFRS) ^c	63,8%	28,6%	78,5%	35,3%
1-punts respons patiënt (PR-SMFRS) ^c	63,1%	34,3%	80,3%	38,1%
Respons tevredenheid patiënt (SSRS) ^d	65,4%	29%	69,1%	30,5%
Psychologisch impactpercentage (PR-SMFIS), gemiddelde verbetering ten opzichte van baseline ^e	44,6%	18,0%	48,6%	17,3%

^a Maximaal 4 behandlesessies toegestaan

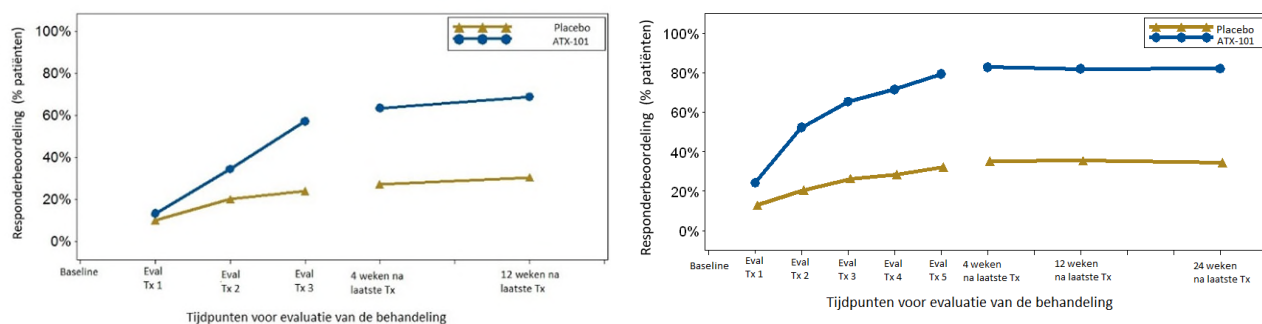
^b Maximaal 6 behandlesessies toegestaan

^c Reductie van ten minste 1 punt in de beoordeling door de arts (CR-SMFRS) van SMV 12 weken na de laatste behandeling

^d Een patiëntbeoordeling van “bijzonder tevreden”, “tevreden” of “beetje tevreden” op de SSRS 12 weken na de laatste behandeling

^e Percentage gemiddelde verbetering ten opzichte van de baseline, berekend als de PR-SMFIS gemiddelde verandering ten opzichte van de baseline, gedeeld door het baselinegemiddelde

Afbeelding 4: Beoordeling arts SMV (CR-SMFRS) 1-punts responderbeoordelingen bij elk studiebezoek; gepoolde gegevens uit studies in de EU (links) en in Noord-Amerika (rechts)*



* $p < 0,001$ voor alle tijdpunten, Belkyra vs. Placebo

Ondanks dat bij de meerderheid van de patiënten een afname van het SMV-volume werd bereikt, was er bij 90,0% en 92% van de patiënten in de studies, respectievelijk in de EU en in de VS/Canada 12 weken na de laatste behandeling geen verandering (68,9% en 70,5%) of verbetering (21,6% en 22,9%) in huidlaxiteitsscores in vergelijking met baseline.

De langetermijnveiligheid en het behoud van het behandelingseffect zijn beoordeeld na behandeling met Belkyra. Een subset van de eerste met Belkyra behandelde deelnemers deed ook mee aan deze vervolgstudies waarbij behoud van het behandelingseffect tot 5 jaar is aangetoond.

Pediatrische patiënten

Het gebruik van Belkyra wordt niet aanbevolen voor personen jonger dan 18 jaar.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Belkya in alle subgroepen van pediatrische patiënten met matige tot ernstige convexiteit of volheid, geassocieerd met submentaal vet bij volwassenen wanneer de aanwezigheid van submentaal vet een psychologische impact op de patiënt heeft (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De concentraties endogeen deoxycholinezuur in plasma kunnen binnen en tussen individuen sterk verschillen; het merendeel van dit natuurlijke secundaire galzuur wordt gesequestreerd in de enterohepatische kringloop.

De farmacokinetiek van exogeen deoxycholinezuur, toegediend via behandeling met Belkya, werd vergeleken aan de hand van deze endogene achtergrond.

Absorptie

Deoxycholinezuur van Belkya wordt na subcutaan injecteren snel geabsorbeerd. Na toediening van de maximaal aanbevolen dosering voor een enkelvoudige behandeling met Belkya (100 mg), werden maximale plasmaconcentraties (gemiddelde C_{max}) waargenomen met een mediane t_{max} van 6 minuten na injectie. De gemiddelde C_{max} -waarde was 1036 ng/ml en dit was 2,3 maal hoger dan de gemiddelde C_{max} -waarden die werden waargenomen gedurende een 24 uur durende endogene baselineperiode zonder Belkya. Met de maximaal aanbevolen dosering voor een enkelvoudige behandeling (100 mg) was de deoxycholinezuurblootstelling (AUC_{0-24}) minder dan 2 maal hoger dan de endogene blootstelling. De plasma- AUC_{0-24} steeg dosisproportioneel tot 100 mg. De concentraties deoxycholinezuur in plasma na de behandeling keerden binnen 24 uur terug tot het endogene bereik. Met de voorgestelde behandelingsfrequentie wordt geen accumulatie verwacht.

Distributie

Het distributievolume werd geschat op 193 l en is onafhankelijk van de dosering tot 100 mg. Deoxycholinezuur wordt in hoge mate gebonden aan eiwitten in plasma (98%).

Eliminatie

Endogeen deoxycholinezuur is een product van het cholesterolmetabolisme en wordt intact uitgescheiden in feces. Deoxycholinezuur uit Belkya sluit zich aan bij de endogene galzuurpool en wordt samen met het endogene deoxycholinezuur uitgescheiden. Deoxycholinezuur wordt geëlimineerd via hepatische transporteiwitten vanuit het bloed naar de gal zonder significante bijdrage van het metabolisme.

Deoxycholinezuur is geen in-vitroremmer van de enzymen CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 en 3A4. Deoxycholinezuur activeert CYP1A, 2B6 en 3A niet op klinisch niveau.

Deoxycholinezuur is geen in-vitroremmer van de transporters BSEP, MRP2, MRP4, MDR1, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP2B1 en ASBT. Deoxycholinezuur remde NTCP met een IC_{50} van 2,14 μ M in vitro.

Nierinsufficiëntie

Belkya is niet onderzocht bij patiënten met nierinsufficiëntie. Galzuur inclusief deoxycholinezuur wordt uitgescheiden via de urine in verwaarloosbare hoeveelheden; het is niet waarschijnlijk dat nierinsufficiëntie van invloed is op de farmacokinetiek van deoxycholinezuur.

Leverinsufficiëntie

Belkya is niet onderzocht bij patiënten met leverinsufficiëntie. Uitgaande van de intermitterende doseringsfrequentie, de kleine toegediende dosering die ongeveer 3% van de totale galzuurpool

vertegenwoordigt en de sterk variabele endogene deoxycholinezuurconcentraties, is het onwaarschijnlijk dat de farmacokinetiek van deoxycholinezuur na een Belkya-injectie wordt beïnvloed door leverinsufficiëntie.

Ouderen

Een doseringsaanpassing wordt niet nodig geacht. Voorzichtigheid dient te worden betracht bij ouderen (zie rubriek 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Carcinogeniciteit

In studies naar toxiciteit bij herhaalde dosering met een duur tot 6 maanden voor ratten en 9 maanden voor honden was er geen aanwijzing voor lokale of systemische preneoplastische respons op subcutane toediening van Belkya. In deze onderzoeken werd de maximaal beoogde klinische dosering bij ratten en honden respectievelijk 2,5 tot 12,5 maal (op basis van mg/injectieplaats) en 2 tot 3 maal (op basis van gekwantificeerde systemische blootstelling) overschreden. Daarnaast werden, in tegenstelling tot het maximaal beoogde klinische regime van maandelijks injecties tot maximaal 6 sessies, Belkya-injecties tweemaal per maand toegediend tot in totaal maximaal 13 doses bij ratten en in totaal 20 doses bij honden. Er zijn met Belkya geen carcinogeniciteitsonderzoeken uitgevoerd.

Genotoxiciteit

Belkya was negatief in een standaardreeks genetische toxiciteitstests in vitro (microbiële terugmutatietest en chromosomale aberratietest) en in vivo (micronucleustest).

Ontwikkelingstoxiciteit

In de embryofetale toxiciteitsstudie bij konijnen werden niet-conclusieve bevindingen gedaan van het ontbreken van de middelste longkwab. Deze bevinding nam significant toe in de groep die 30 mg/kg kreeg, maar was ook aanwezig bij de laagste concentratie (10 mg/kg). Deze dosering werd geassocieerd met maternale lokale toxiciteit. De klinische significantie van deze bevinding is onduidelijk.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Water voor injectie
Natriumchloride
Natriumhydroxide (voor oplossing en pH-aanpassing)
Watervrij dinatriumfosfaat
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden.

Het product moet onmiddellijk na penetratie van de stop van de injectieflacon worden gebruikt.

Als het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de opslagduur en -omstandigheden tijdens gebruik.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Oplossing voor injectie in een injectieflacon (type I-glas), uitgerust met een (chloorbutyl rubber) stop en een (aluminium) verzegeling met (polypropyleen) flip-topdop.

Eén doos bevat 4 injectieflacons. Elke injectieflacon bevat 2 ml oplossing voor injectie.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Elke injectieflacon is uitsluitend bestemd voor gebruik bij één patiënt. Gooi na gebruik elk ongebruikte geneesmiddel weg.

Belkyra dient op de volgende wijze te worden voorbereid voor injecties:

1. Verwijder de flip-topdop van de injectieflacon en reinig de doordringbare stop van de injectieflacon met een desinfecterend middel. Als de injectieflacon, de verzegeling of de flip-topdop beschadigd is, niet gebruiken.
2. Bevestig een steriele naald met grote diameter aan een steriele spuit van 1 ml voor eenmalig gebruik.
3. Steek de steriele naald met grote diameter in de stop van de injectieflacon en trek 1 ml Belkyra op in de spuit van 1 ml.
4. Vervang de naald met grote diameter door een naald van 30 gauge (of kleiner) en 0,5 inch (12,7 mm). Verwijder mogelijke luchtballen uit de spuit voordat u het product in subcutaan vet injecteert.
5. Herhaal stappen 3 en 4 om mogelijk achtergebleven vloeistof uit de injectieflacon te krijgen.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AbbVie B.V.
Wegalaan 9
2132 JD Hoofddorp
Nederland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Belkyra 10 mg/ml, oplossing voor injectie RVG120593.

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 04 augustus 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.8 en 4.9: 21 augustus 2025