

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BELKYRA SOLUCIÓN INYECTABLE 20 mg/2 mL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

1.- BELKYRA Solución Inyectable

2.- COMPOSICIÓN

Cada mL contiene: 10 mg de ácido desoxicólico.

Excipientes: fosfato de sodio dibásico, hidróxido de sodio, cloruro de sodio, **alcohol bencílico**, ácido clorhídrico, agua para **inyectables**.

Cada vial contiene 20 mg de ácido desoxicólico en 2 mL de solución.

3.- FORMA FARMACÉUTICA

BELKYRA es una solución inyectable.

Solución transparente, incolora y estéril, sin partículas visibles.

4.- INDICACIÓN TERAPÉUTICA

Abultamiento asociado con la grasa submentoniana

La inyección de BELKYRA (ácido desoxicólico) está indicada para mejorar la apariencia de convexidad o abultamiento entre moderado a severo asociado con la grasa submentoniana en adultos.

Limitación del uso

No se ha establecido ni se recomienda el uso seguro y efectivo de BELKYRA para el tratamiento de grasa subcutánea fuera de la región submentoniana.

5.- POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN

Inyección: 10 mg/mL. BELKYRA es una solución clara, incolora y estéril que se suministra en viales de 2 mL para el uso de un solo paciente. Cada mL de la solución contiene 10 mg de ácido desoxicólico.

Dosificación

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.

BELKYRA se inyecta dentro del tejido de grasa subcutánea en el área submentoniana utilizando una dosis ajustada al área de 2 mg/cm².

- Un tratamiento único consiste en hasta un máximo de 50 inyecciones de 0,2 mL cada una (hasta un total de 10 mL, **100 mg**), separadas por 1 cm.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BELKYRA SOLUCIÓN INYECTABLE 20 mg/2 mL

- Se pueden administrar hasta 6 tratamientos únicos en intervalos de tiempo separados por no menos de 1 mes.

Ver *Consideraciones generales para la administración y técnica de inyección*, antes de inyectar.

Consideraciones generales para la administración

El producto está indicado sólo para administración subcutánea.

BELKYRA debe ser administrado por un profesional de la salud.

Evaluar a los pacientes por otras causas potenciales de convexidad/abultamiento submentoniano (p. ej., tiromegalia y linfadenopatía cervical).

Considerar cuidadosamente el uso de BELKYRA en pacientes con laxitud cutánea excesiva, bandas platismales prominentes u otras condiciones para las cuales la reducción de la grasa submentoniana puede provocar un resultado estéticamente indeseable.

Tener precaución en pacientes que hayan tenido un tratamiento quirúrgico o estético del área submentoniana. Los cambios en la anatomía/marcas o la presencia de tejido cicatrizante pueden tener un impacto sobre la capacidad de administrar BELKYRA de forma segura o de obtener el resultado estético deseado.

BELKYRA es una solución clara, incolora y libre de material particulado. Examinar los viales de BELKYRA visualmente para descartar que presenten material particulado y/o descoloración, desechar el vial si la solución está descolorida y/o contiene material particulado.

Desechar cualquier solución restante en el vial después del uso.

Técnica de Inyección

El uso seguro y efectivo de BELKYRA depende de la cantidad adecuada a utilizar, lugares correctos para colocar las inyecciones, inserción de la aguja de forma apropiada y técnicas de administración.

Los profesionales de la salud que administren BELKYRA deben conocer la anatomía submentoniana relevante y las estructuras neuromusculares asociadas con el área involucrada y cualquier alteración en la anatomía provocada por procedimientos quirúrgicos o estéticos anteriores (*Ver Advertencias y Precauciones*).

Evitar inyecciones cerca del área del nervio mandibular marginal (*Ver Advertencias y Precauciones*).

La colocación de la aguja respecto a la mandíbula es muy importante, ya que reduce el potencial de lesiones al nervio mandibular marginal, una rama motora del nervio facial. Las lesiones a este nervio se manifiestan como sonrisas asimétricas debido a la paresia de los músculos depresores de los labios (*Ver Advertencias y Precauciones*).

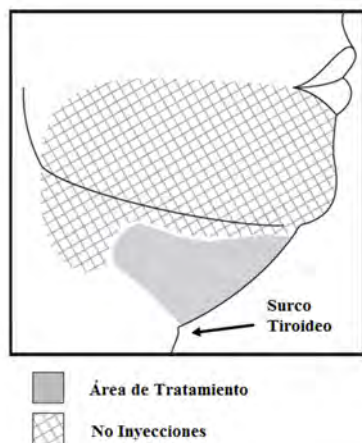
Para evitar lesiones al nervio mandibular marginal:

- No inyectar sobre el borde inferior de la mandíbula.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BELKYRA SOLUCIÓN INYECTABLE 20 mg/2 mL

- No inyectar dentro de una región definida por una línea de entre 1 y 1,5 cm bajo el borde inferior (desde el ángulo de la mandíbula al mentón).
- Inyectar BELKYRA solo dentro del área de tratamiento objetivo de la grasa submentoniana (*Ver Figuras 1 y 3*).

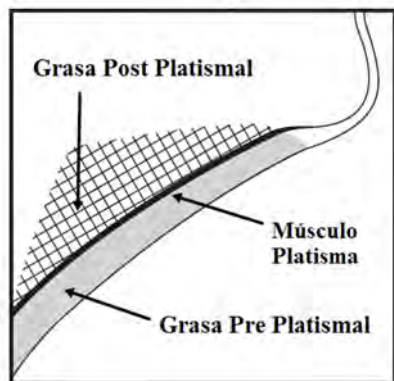
Figura 1. Evitar el área del nervio mandibular marginal



Evitar inyecciones dentro del músculo platisma

Antes de cada sesión de tratamiento, se debe palpar el área submentoniana para garantizar que existe suficiente grasa submentoniana y para identificar la grasa submentoniana entre la dermis y el platisma (grasa pre-platisma) dentro del área de tratamiento objetivo (Figura 2). El número de inyecciones y de tratamientos deberían reajustarse de acuerdo a la distribución de la grasa submentoniana y a los objetivos del tratamiento para el paciente.

Figura 2. Vista sagital del área del músculo platisma



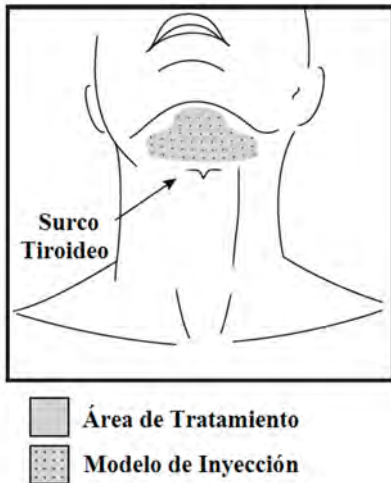
Inyecciones en el área de tratamiento

El uso de hielo/compresas frías, anestesia tópica y/o anestesia local inyectable (p. ej., lidocaína) pueden aumentar la comodidad del paciente.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BELKYRA SOLUCIÓN INYECTABLE 20 mg/2 mL

Trazar el área de tratamiento planeada con un lápiz quirúrgico y aplicar una cuadrícula de inyección de 1 cm para marcar los puntos a inyectar (Figuras 2 y 3).

Figura 3. Área de tratamiento y patrón de inyección



No inyectar BELKYRA fuera de los parámetros definidos (Ver Advertencias y Precauciones).

- Utilizando una aguja de gran calibre, extraer 1 mL de BELKYRA con una jeringa estéril de 1 mL y expulsar cualquier burbuja de aire dentro del cilindro de la jeringa.
- Indicar al paciente que tense el músculo platisma. Pellizcar la grasa submentoniana y utilizando una aguja de calibre 30 (o menor) de 0,5 pulgadas, inyectar 0,2 mL de BELKYRA dentro de la grasa pre-músculo platisma (Ver Figura 2) junto a cada uno de los puntos de inyección marcados, haciendo avanzar la aguja perpendicular a la piel.
- Las inyecciones que son muy superficiales (dentro de la dermis) pueden provocar una ulceración de la piel. No retirar la aguja de la grasa subcutánea durante la inyección, ya que esto puede aumentar el riesgo de la exposición intradérmica y una potencial ulceración de la piel.
- Evitar inyectar dentro de la grasa post-platisma mediante la inyección de BELKYRA dentro del tejido graso a una profundidad aproximada a la mitad de la capa de grasa subcutánea (Figura 2).
- Si en algún momento se encuentra resistencia al insertar la aguja que indique la posibilidad de contacto con tejido facial o no graso, se debe retirar la aguja a una profundidad apropiada antes de administrar la inyección.
- Evitar inyectar dentro de otros tejidos como músculos, glándulas salivales y ganglios linfáticos.
- Al retirar la aguja, se puede aplicar presión a cada punto inyectado, según sea necesario, para minimizar el sangrado; se puede aplicar un apósito adhesivo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BELKYRA SOLUCIÓN INYECTABLE 20 mg/2 mL

6.- CONTRAINDICACIONES

BELKYRA está contraindicado en presencia de infección en el área de inyección. BELKYRA está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al medicamento o a cualquiera de sus componentes en la formulación o componentes del contenedor.

7.- ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONESLesión al nervio mandibular marginal

En los ensayos clínicos se informaron casos de lesiones al nervio mandibular marginal, que se manifiestan como una sonrisa asimétrica o una debilidad en el músculo facial (paresia). Para evitar un potencial daño al nervio, no se debe inyectar BELKYRA dentro o demasiado cerca de la rama marginal mandibular del nervio facial. Todas las lesiones al nervio mandibular marginal que fueron informadas en los ensayos, se solucionaron de forma espontánea.

Disfagia

En los ensayos clínicos ocurrió una dificultad para tragar (disfagia), en el contexto de reacciones en el área de administración, por ejemplo: dolor, inflamación y endurecimiento del área submentoniana). Los casos de disfagia se solucionaron espontáneamente. Los pacientes con historial actual o anterior de disfagia fueron excluidos de los ensayos clínicos. Evitar el uso de BELKYRA en estos pacientes, ya que el historial actual o anterior de disfagia puede exacerbar la condición.

Hematoma/moretones en el área de la inyección

En los ensayos clínicos el 72% de los pacientes tratados con BELKYRA experimentaron hematomas/moretones en el sitio de la inyección (Ver Reacciones Adversas). BELKYRA debe usarse con precaución en pacientes con anomalías en el sangrado o que estén siendo actualmente tratados con terapias antiplaquetarias o anticoagulantes, ya que pueden ocurrir sangrados o moretones excesivos en el área del tratamiento.

Riesgo de inyectar cerca de estructuras anatómicas vulnerables

Para evitar el potencial daño al tejido, BELKYRA no debe inyectarse dentro o demasiado cerca (1-1,5 cm) de glándulas salivales, ganglios linfáticos y músculos.

8.- USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**Embarazo**Resumen de riesgos

No existen estudios adecuados y bien controlados de BELKYRA en mujeres embarazadas para informar el riesgo asociado al medicamento. Se desconoce el historial de riesgo de defectos de nacimiento importantes y de aborto espontáneo en la población indicada. Sin embargo, el historial de riesgo de defectos de nacimiento importantes en la población general de EE.UU., es de 2-4% y el riesgo de aborto espontáneo es de 15-20% de los

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BELKYRA SOLUCIÓN INYECTABLE 20 mg/2 mL

embarazos clínicamente reconocidos. En los estudios de reproducción animal, no se observó daño fetal con la administración subcutánea del ácido desoxicólico a ratas durante la organogénesis en dosis de hasta 5 veces la dosis máxima recomendada para los humanos (MRHD, sigla en inglés) de 100 mg (*Ver Datos*).

Datos

Información en animales

Se han realizado estudios de desarrollo embriofetal en ratas y conejos utilizando dosis subcutáneas de ácido desoxicólico administrado durante el periodo de organogénesis. Con el objetivo de comparar las dosis animales con las humanas, la MRHD es 1,7 mg/kg (100 mg/60 kg). No se observó evidencia de daño fetal en las ratas hasta la dosis más alta evaluada (50 mg/kg) que es 5 veces mayor a la MRHD de BELKYRA con base en una comparación según mg/m². Sin embargo, se notó un lóbulo pulmonar intermedio ausente en los conejos, en todos los niveles de dosificación evaluados, incluyendo la dosis más baja (10 mg/kg) que es 2 veces más alta que la MRHD de BELKYRA con base en una comparación según mg/m². Estos efectos pueden estar relacionados con la toxicidad materna que también se observó en todos los niveles de dosificación evaluados.

Lactancia

Resumen de riesgos

No existe información disponible sobre la presencia de ácido desoxicólico sintético en la leche humana, los efectos del medicamento en el lactante o los efectos del medicamento en la producción de la leche. El desarrollo y beneficios a la salud con la lactancia deben tomados en cuenta al considerar la necesidad clínica de la madre de recibir el tratamiento con BELKYRA y a cualquier efecto adverso potencial en el lactante debido al uso de BELKYRA o debido a una condición subyacente de la madre.

Fertilidad

No existen datos clínicos acerca de la fertilidad.

Uso Pediátrico

No se ha establecido la seguridad y efectividad en pacientes menores de 18 años. BELKYRA no fue diseñado para su uso en niños y adolescentes.

Uso Geriátrico

Los ensayos clínicos de BELKYRA no incluyeron números suficientes de pacientes de 65 años de edad o mayores para determinar si responden de forma diferente a los pacientes más jóvenes. Otras experiencias clínicas informadas no han identificado diferencias entre las respuestas de los pacientes mayores y jóvenes. En general, la selección de la dosis para un paciente mayor debe realizarse con cuidado, comenzando con la dosis más baja del rango de dosificación, reflejando la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca y de una enfermedad concomitante u otra terapia con medicamentos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BELKYRA SOLUCIÓN INYECTABLE 20 mg/2 mL

Insuficiencia renal**No se considera necesario ajustar la dosis****Insuficiencia hepática****No se considera necesario ajustar la dosis****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****9.- REACCIONES ADVERSAS****Experiencia en ensayos clínicos**

Dado que los ensayos clínicos son llevados a cabo bajo condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar con las tasas en los ensayos clínicos de otros medicamentos y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

En dos ensayos clínicos, doble ciego, controlados con placebo se trató a 513 pacientes con BELKYRA y a 506 pacientes con placebo. La población tenía entre 19 y 65 años de edad, 85% fueron mujeres, 87% caucásicos, 8% afroamericanos. En el estado basal, la población tuvo un IMC medio de 29 kg/m², convexidad submentoniana de moderada a severa (con grados 2 o 3 en una escala de 0 a 4) y sin laxitud cutánea excesiva. Los pacientes recibieron hasta 6 tratamientos separados por al menos 1 mes y fueron monitoreados por hasta 6 meses después del último tratamiento recibido.

Las reacciones adversas fueron evaluadas en los estudios clínicos y se observaron las siguientes frecuencias:**Muy frecuentes (= 1/10)****Frecuentes (= 1/100 a <1/10)****Poco frecuentes (= 1/1.000 a <1/100)****Raras (= 1/10.000 to <1/1.000)****Muy raras (<1/10.000)**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BELKYRA SOLUCIÓN INYECTABLE 20 mg/2 mL

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BELKYRA SOLUCIÓN INYECTABLE 20 mg/2 mL

10.- SOBREDOSIS

La inyección de dosis/volúmenes excesivos de BELKYRA puede aumentar el riesgo de reacciones adversas.

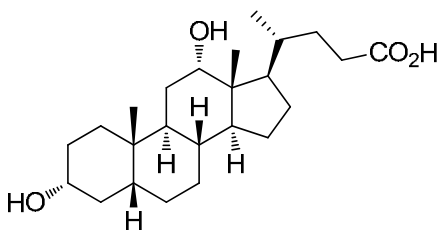
11.- FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Grupo farmacoterapéutico: Otros preparados dermatológicos

Código ATC: D11AX24

Descripción

La inyección de BELKYRA (ácido desoxicólico) de 10 mg/mL es una solución estéril, clara e incolora para uso subcutáneo. Contiene un agente citolítico, el ácido desoxicólico, como ingrediente activo. El nombre químico del ácido desoxicólico es ácido 3 α , 12 α -dihidroxi-5 β -colan-24-oico y su fórmula molecular es C₂₄H₄₀O₄, con un peso molecular de 392,57 g/mol. La estructura química del ácido desoxicólico es:



Cada vial de 2 mL de BELKYRA para inyección (ácido desoxicólico) contiene 20 mg de ácido desoxicólico sintético como ingrediente activo.

Cada vial es para uso de un solo paciente.

Mecanismo de Acción

BELKYRA es un medicamento citolítico, que cuando se inyecta al tejido destruye de forma física la membrana celular causando lisis. **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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BELKYRA SOLUCIÓN INYECTABLE 20 mg/2 mL

Farmacodinamia*Electrofisiología cardíaca*

En dosis terapéuticas, BELKYRA no prolonga el intervalo QTc.

Farmacocinética

Los niveles del ácido desoxicólico endógeno en el plasma son altamente variables dentro y entre los individuos; la mayoría de su componente biliar natural es capturado en el ciclo de circulación enterohepático.

Absorción y Distribución

El ácido desoxicólico de BELKYRA se absorbe rápidamente después de la inyección subcutánea. Después de la dosificación con la dosis máxima recomendada de tratamiento único con BELKYRA (100 mg), se observaron concentraciones máximas en el plasma ($C_{\text{máx}}$ media) con una mediana $T_{\text{máx}}$ de 18 minutos después de la inyección. El valor de la $C_{\text{máx}}$ media (\pm SD) fue de 1024 ± 304 ng/mL y fue 3,2 veces más alta que los valores de $C_{\text{máx}}$ promedio observado durante un periodo endógeno de estado basal de 24 horas en la ausencia de BELKYRA. Después de la dosis máxima recomendada de tratamiento único (100 mg), la exposición media (\pm SD) del ácido desoxicólico (AUC_{0-24}) fue de 7896 ± 2269 ng.hr/mL y fue 1,6 veces más alta sobre la exposición endógena. Los niveles de ácido desoxicólico en el plasma posteriores al tratamiento volvieron al rango endógeno dentro de 24 horas. No se espera una acumulación con la frecuencia de tratamiento propuesta.

El ácido desoxicólico se une ampliamente a las proteínas en el plasma (98%).

Metabolismo y Excreción

El ácido desoxicólico endógeno es un producto del metabolismo del colesterol y es excretado intacto en las heces. El ácido desoxicólico no se metaboliza de forma importante bajo condiciones normales. El ácido desoxicólico de BELKYRA se une al conjunto de ácidos biliares endógenos en la circulación enterohepática y se excreta junto al ácido desoxicólico endógeno.

Evaluación In Vitro de Las Interacciones entre Medicamentos

Los resultados de los estudios in vitro indican que el ácido desoxicólico no inhibe o induce las enzimas del citocromo humano P450 (CYP) a concentraciones clínicamente relevantes. El ácido desoxicólico no inhibe a los siguientes transportadores: P-gp, BCRP, MRP4, MRP2, OATP1B1, OATP2B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, NTCP y ASBT.

Poblaciones Específicas*Insuficiencia Hepática*

No se ha estudiado BELKYRA en pacientes con insuficiencia hepática. Considerando la frecuencia intermitente de la dosis, la pequeña dosis administrada que representa

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BELKYRA SOLUCIÓN INYECTABLE 20 mg/2 mL

aproximadamente un 3% del conjunto del ácido biliar y los niveles altamente variables de ácido desoxicólico endógeno, es improbable que la farmacocinética del ácido desoxicólico después de la inyección de BELKYRA se vea influenciada por la insuficiencia hepática.

Efectos Farmacocinéticos del Género

El género no influyó en la farmacocinética del ácido desoxicólico.

12.- TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Carcinogénesis, Mutagénesis, Problemas de Fertilidad

No se han realizado estudios de largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de BELKYRA.

BELKYRA resultó negativo en una batería de ensayos toxicológicos genéticos in vitro (prueba Ames y ensayo de aberración cromosómica de linfocitos humanos) e in vivo (ensayo de micronúcleos de eritrocitos en ratas).

No se observaron efectos sobre la fertilidad en ratas masculinas y femeninas a las que se les administró ácido desoxicólico en dosis subcutáneas de hasta 50 mg/kg (5 veces la MRHD con base en la comparación según mg/m^2) una vez a la semana, antes y durante el período de apareamiento y hasta el día 7 de gestación a las ratas femeninas.

13.- ESTUDIOS CLÍNICOS

Se realizaron dos estudios clínicos, aleatorios, multicéntricos, doble ciego, controlados con placebo y de diseño idéntico para evaluar el uso de BELKYRA en la mejoría de la apariencia de la convexidad o abultamiento asociado con la grasa submentoniana. Los ensayos incluyeron a adultos sanos (entre 19 y 65 años de edad, $\text{IMC} \leq 40 \text{ kg/m}^2$) con convexidad o abultamiento entre moderado a severo relacionado con la grasa submentoniana (es decir, grado 2 o 3 de una escala de grados de 5 puntos, en la que 0 = nada y 4 = extrema), de acuerdo al juicio de ambos, expertos clínicos y pacientes. Los pacientes recibieron hasta 6 tratamientos con BELKYRA (= 514, ensayos combinados) o placebo (=508, ensayos combinados) en intervalos no menores a 1 mes. Se permitió el uso de hielo/compresas frías y anestesia local inyectable y/o tópica durante los ensayos clínicos. El volumen de inyección fue de 0,2 mL por área de inyección, separados por 1 cm dentro del tejido graso, que también se expresa en dosis por área como 2 mg/cm^2 . Se permitió un máximo de 100 mg (10 mL) en toda el área de tratamiento por cada sesión de tratamiento. A los pacientes se les administró un promedio de 6,4 mL en la primera sesión de tratamiento y a los pacientes que recibieron los 6 tratamientos se les administró un promedio de 4,4 mL en la sexta sesión de tratamiento. Cincuenta y un por ciento de los pacientes recibió los 6 tratamientos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

BELKYRA SOLUCIÓN INYECTABLE 20 mg/2 mL

En estos ensayos, la edad media fue de 49 años y el IMC medio fue de 29 kg/m². La mayoría de los pacientes fueron mujeres (85%) y caucásicos (87%). En el estado basal, 51% de los pacientes tuvo un grado de severidad de la grasa submentoniana evaluado por el experto clínico como moderado y 49% tuvo una evaluación de la grasa submentoniana severa.

Las evaluaciones de eficacia co-primarias se basaron en mejorías en al menos 2 grados y en al menos 1 grado en la convexidad o abultamiento submentoniano según los grados informados por el experto clínico y los pacientes en conjunto de la grasa submentoniana 12 semanas después del tratamiento final. De forma adicional, los cambios en el volumen de grasa submentoniana fueron evaluados en un subconjunto de pacientes (= 449, ensayos combinados) mediante imagen de resonancia magnética (IRM). También se evaluaron los impactos visuales y emocionales de la grasa submentoniana (felicidad, molestia, sentirse acomplexado, vergüenza, parecer mayor o sobrepeso) mediante una encuesta de 6 preguntas en la que cada pregunta se evaluaba desde un 0 (para nada) hasta un 10 (extremadamente/demasiado).

Se observaron reducciones del volumen de grasa submentoniana con mayor frecuencia en el grupo tratado con BELKYRA en comparación con el grupo tratado con placebo según la evaluación de acuerdo a los grados compuestos del experto clínico y del paciente (Tabla 2). En la Figura 4 se presentan las tasas de respuesta compuestas por visita.

Tabla 2. Respuesta Compuesta Grado ≥ 2 y Grado ≥ 1 Según El Experto Clínico y El Paciente 12 Semanas Después del Tratamiento Final

Criterio de Valoración	Estudio 1		Estudio 2	
	BELKYRA (Núm. = 256)	Placebo (Núm. = 250)	BELKYRA (Núm. = 258)	Placebo (Núm. = 258)
Respuesta Compuesta Grado 2 ^a	13,4%	<0,1%	18,6%	3,0%
Respuesta Compuesta Grado 1 ^b	70,0%	18,6%	66,5%	22,2%

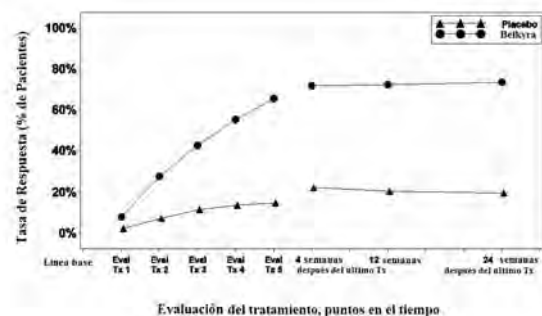
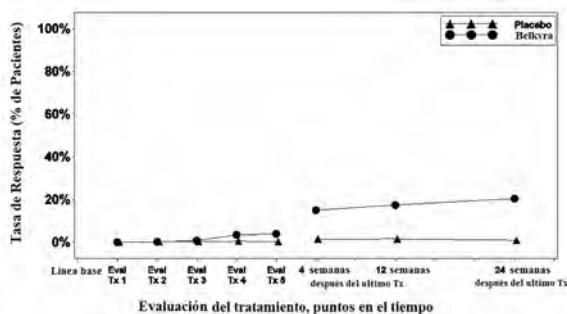
^a Reducción de al menos 2 grados sobre los grados de grasa submentoniana informados por el experto clínico y el paciente

^b Reducción de al menos 1 grado sobre los grados de grasa submentoniana informados por el experto clínico y el paciente

Figura 4. Respuesta Compuesta Grado ≥ 2 y Grado ≥ 1 Según El Clínico Experto y El Paciente

Respuesta compuesta de reducción de al menos 2 grados

Respuesta compuesta de reducción de al menos 1 grado



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BELKYRA SOLUCIÓN INYECTABLE 20 mg/2 mL

Nota: Se realizó un seguimiento a los pacientes a las 4, 12 y 24 semanas después del último tratamiento. Cuarenta y un por ciento de los pacientes recibieron menos de 6 tratamientos y comenzaron el período posterior al tratamiento antes de la semana 24.

Una mayor proporción de pacientes tratados con BELKYRA tuvo por lo menos un 10% de reducción del volumen de grasa submentoniana en comparación con los pacientes tratados con placebo cuando se les evaluó con una IRM (43% contra 5%, respectivamente).

La satisfacción general informada por los pacientes y los atributos visuales autopercebidos revelaron una gran mejoría en el grupo bajo BELKYRA en comparación con el grupo bajo placebo.

Incompatibilidades

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

14.- PRESENTACIÓN Y ALMACENAMIENTO

BELKYRA (ácido desoxicólico) para inyección de 10 mg/mL es una solución clara, incolora y estéril que se entrega en viales de 2 mL para el uso de un solo paciente, en un envase dispensador de 4 viales.

30 meses. Almacenar a no más de 30°C.

BELKYRA tiene un holograma único en la etiqueta del vial.

Cada vial es para uso en un solo paciente. No diluir. Descarte las porciones no utilizadas.

Aconseje a los pacientes informar a su profesional de la salud si desarrollan signos de paresia del nervio mandibular marginal (p. ej., sonrisa asimétrica, debilidad de los músculos faciales), dificultad en tragar o si cualquier síntoma existente empeora.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BELKYRA SOLUCIÓN INYECTABLE 20 mg/2 mL

Referencias

1. Ablon G, Rotunda AM. Treatment of lower eyelid fat pads using phosphatidylcholine: clinical trial and review. *Dermatol Surg.* 2004;30(3):422-427.
2. Adjupanix [summary of product characteristics]. London, UK: GlaxoSmithKline UK; 2014.
3. Alme B, Bremmelgaard A, Sjövall J, Thomassen P. Analysis of metabolic profiles of bile acids in urine using a lipophilic anion exchanger and computerized gas-liquid chromatography-mass spectrometry. *J Lipid Res.* 1977;18(3):339-362.
4. Alrefai WA, Gill RK. Bile acid transporters: structure, function, regulation and pathophysiological implications. *Pharm Res.* 2007;24(10):1803-1823.
5. American Society for Dermatologic Surgery (ASDS). Consumer Survey on Cosmetic Dermatologic Procedures. <http://www.asds.net>. Published April 2014. Accessed April 2014.
6. Amphotericin B for Injection USP [package insert]. Big Flats, NY: X-Gen Pharmaceuticals; 2010.
7. Angelico M, Angelico F, Amodeo P, et al. Individual serum bile acids in patients with primary hyperlipoproteinemias. *Atherosclerosis.* 1980;37(2):293-299.
8. Angelin B, Björkhem I, Einarsson K. Individual serum bile acid concentrations in normo- and hyperlipoproteinemia as determined by mass fragmentography: relation to bile acid pool size. *J Lipid Res.* 1978;19(5):527-537.
9. Angelin B, Björkhem I. Postprandial serum bile acids in healthy man. Evidence for differences in absorptive pattern between individual bile acids. *Gut.* 1977;18(8):606-609.
10. Angelin B, Björkhem I, Einarsson K, Ewerth S. Hepatic uptake of bile acids in man: fasting and postprandial concentrations of individual bile acids in portal venous and systemic blood serum. *J Clin Invest.* 1982;70(4):724-731.
11. Azer S A, Stacey N H. Differential effects of cyclosporine A on transport of bile acids by rat hepatocytes: relationship to individual serum bile acid levels. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1994;124(2):302-309.
12. Belliveau MJ, Jordan DR. Minimizing injection pain. *CMAJ.* 2012;184(15):1715.
13. Bodin K, Lindbom U, Diczfalusy U. Novel pathways of bile acid metabolism involving CYP3A4. *Biochim Biophys Acta.* 2005;1687(1-3):84-93.
14. Bolt MJ, Stellaard F, Sitrin MD, Paumgartner G. Serum unconjugated bile acids in patients with small bowel bacterial overgrowth. *Clin Chim Acta.* 1989;181(1):87-101.
15. Bremmelgaard A, Sjövall J. Bile acid profiles in urine of patients with liver diseases. *Eur J Clin Invest.* 1979;9(5):341-348.
16. Campbell CB, Cowen AE. Bile salt metabolism II: bile salts and disease. *Aust N Z J Med.* 1977;7(6):587-595.
17. Chiang J. Bile acids: regulation of synthesis. *J Lipid Res.* 2009;50(10):1955-1966.
18. Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, et al. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J Lipid Res.* 2005;46(11):2347-2355.
19. Cowen AE, Korman MG, Hofmann AF, Thomas PJ. Plasma disappearance of radioactivity after intravenous injection of labeled bile acids in man. *Gastroenterol.* 1975;68(6):1567-1573.
20. Dawson PA, Lan T, Rao A. Bile acid transporters. *J Lipid Res.* 2009;50(12):2340-2357.
21. Duncan DI, Chubaty R. Clinical safety data and standards of practice for injection lipolysis: a retrospective study. *Aesthet Surg J.* 2006;26(5):575-585.
22. Duncan DI, Hasengschwandtner F. Lipodissolve for subcutaneous fat reduction and skin retraction. *Aesthetic Surg J.* 2005;25(5):530-543.
23. Einarsson K, Angelin B, Björkhem I, Glaumann H. The diagnostic value of fasting individual serum bile acids in anicteric alcoholic liver disease: relation to liver morphology. *Hepatology.* 1985;5(1):108-111.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BELKYRA SOLUCIÓN INYECTABLE 20 mg/2 mL

24. European Medicines Agency (EMA). *Guideline on the Investigation of Drug Interactions*. London, UK: EMA, Science Medicines Health, Committee for Human Medicinal Products (CHMP); June 2012.
25. EMA. *Guideline on Excipients in the Dossier for Application for Marketing Authorisation of a Medicinal Product*. London, UK: EMA, Science Medicines Health, CHMP; November 2006.
26. Everson, GT. Bile acid metabolism and its role in human cholesterol balance. *Sem Liver Dis*. 1992;12(4):420-426.
27. Fischer S, Beuers U, Spengler U, Zwiebel FM, Koebe HG. Hepatic levels of bile acids in end-stage chronic cholestatic liver disease. *Clin Chim Acta*. 1996;251(2):173-186.
28. Forsyth JS, Ross PE, Bouchier IA. Bile salts in breast milk. *Eur J Pediatr*. 1983;140(2):126-127.
29. Fluarix [package insert]. Research Triangle Park, NC: GlaxoSmithKline; 2013.
30. Flulaval [package insert]. Research Triangle Park, NC: GlaxoSmithKline; 2013.
31. Fungizone [summary of product characteristics]. London, UK: E.R. Squibb & Sons Limited; 2014.
32. Guo GL, Lambert G, Negishi M, et al. Complementary roles of farnesoid X receptor, pregnane X receptor, and constitutive androstane receptor in protection against bile acid toxicity. *J Biol Chem*. 2003;278(46):45062-45071.
33. Holzbach RT, Marsh ME, Freedman MR, Fazio VW, Lavery IC, Jagelman DA. Portal vein bile acids in patients with severe inflammatory bowel disease. *Gut*. 1980;21(5):428-435.
34. Karpe F, Dickmann J, Frayn K. Fatty acids, obesity, and insulin resistance: time for a reevaluation. *Diabetes*. 2011;60(10):2441-2449.
35. Li T, Chiang JY. Mechanism of rifampicin and pregnane X receptor inhibition of human cholesterol 7 α -hydroxylase gene transcription. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2004;288(1):G74-G84.
36. Lin J, Knight EL, Hogan ML, Singh AK. A comparison of prediction equations for estimating glomerular filtration rate in adults without kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(10):2573-2580.
37. Liu A, Carruthers A, Cohen J, et al. Recommendations and current practices for the reconstitution and storage of botulinum toxin type A. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(3):373-378.
38. Lütjohann D, Hahn C, Prange W, et al. Influence of rifampin on serum markers of cholesterol and bile acid synthesis in men. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2004;42(6):307-313.
39. Makino I, Hashimoto H, Shinozaki K, Yoshino K, Nakagawa S. Sulfated and nonsulfated bile acids in urine serum, and bile of patients with hepatobiliary diseases. *Gastroenterology*. 1975;68(3):545-553.
40. Pandemrix [summary of product characteristics]. London, UK: GlaxoSmithKline UK; 2014.
41. Pennington CR, Ross PE, Bouchier IA. Serum bile acids in the diagnosis of hepatobiliary disease. *Gut*. 1977;18(11):903-908.
42. Pugliese G, Gosnell C, Bartley J, Robinson S. Injection practices among clinicians in United States health care settings. *Am J Infect Control*. 2010;38(10):789-798.
43. Rohrich RJ, Rios JL, Smith PD, Gutowski KA. Neck rejuvenation revisited. *Plast Reconstr Surg*. 2006;118(5):1251-1263.
44. Rotunda AM, Ablon G, Kolodney MS. Lipomas treated with subcutaneous deoxycholate injections. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(6):973-978.
45. Rotunda AM, Suzuki H, Moy RL, Kolodney MS. Detergent effects of sodium deoxycholate are a major feature of an injectable phosphatidylcholine formulation used for localized fat dissolution. *Dermatol Surg*. 2004;30(7):1001-1008.
46. Salemans JM, Nagengast FM, Tangerman A, et al. Effect of aging on postprandial conjugated and unconjugated serum bile acid levels in healthy subjects. *Eur J Clin Invest*. 1993;23(3):192-198.
47. Schlessinger J, Weiss SR, Jewell M, et al. Perceptions and practices in submental fat treatment: a survey of physicians and patients. *Skinmed*. 2013;11(1):27-31.
48. Schröder D, Buttenschön K, Herrmann F, Brede S. Is there a drug treatment approach for prevention and therapy of fat embolism syndrome? *Klin Wochenschr*. 1991;69 (Suppl 26):229-233.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BELKYRA SOLUCIÓN INYECTABLE 20 mg/2 mL

49. Setchell KD, Schwarz M, O'Connell NC, et al. Identification of a new inborn error in bile acid synthesis: mutation of the oxysterol 7 α -hydroxylase gene causes severe neonatal liver disease. *J Clin Invest.* 1998;102(9):1690–1703.
50. Setchell KD, Harrison DL, Gilbert JM, Mupthy GM. Serum unconjugated bile acids: qualitative and quantitative profiles in ileal resection and bacterial overgrowth. *Clin Chim Acta.* 1985;152(3):297-306.
51. Setchell KD, Lawson AM, Blackstock EJ, Murphy GM. Diurnal changes in serum unconjugated bile acids in normal man. *Gut.* 1982;23(8):637-642.
52. Sinakos E, Marschall HU, Kowdley KV, Befeler A, Keach J, Lindor K. Bile acid changes after high-dose ursodeoxycholic acid treatment in primary sclerosing cholangitis: relation to disease progression. *Hepatology.* 2010;52(1):197-203.
53. Staels B, Fonseca V. Bile acids and metabolic regulation. *Diabetes Care.* 2009;32(Suppl 2):S237-S245.
54. Staudinger JL, Goodwin B, Jones SA, et al. The nuclear receptor PXR is a lithocholic acid sensor that protects against liver toxicity. *Proc Natl Acad Sci.* 2001;98(6):3369-3374.
55. Stiel A. Bile salt sulfates in cholestasis. *Eur. J. Clin. Invest.* 1974;4(1):59-63.
56. Stöhlmacher P, Haferland W, Gottschall S. Diffuse foam cell pneumonia following fatty embolism treated with lipostabil. A contribution to the pathology of therapy. *Z Arztl Fortbild (Jena).* 1975;69(5):237-239.
57. Sundaram SS, Bove KE, Lovell MA, Sokol RJ. Mechanisms of disease: inborn errors of bile acid synthesis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2008;5(8):456-468.
58. Tagliacozzi D, Mozzi A, Casetta B, et al. Quantitative analysis of bile acids in human plasma by liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry: a simple and rapid one-step method. *Clin Chem Lab Med.* 2003;41(12):1633-1641.
59. Takikawa H, Otsuka H, Beppu T, Seyama Y, Yamakawa T. Quantitative determination of bile glucuronides in serum by mass fragmentography. *J Biochem.* 1982;92(4):985-998.
60. Thuangtong R, Bentow JJ, Knopp K, Mahmood NA, David NE, Kolodney MS. Tissue-selective effects of injected deoxycholate. *Dermatol Surg.* 2010;36(6):899-908.
61. Trottier J, Bialek A, Caron P, et al. Metabolomic profiling of 17 bile acids in serum from patients with primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis: a pilot study. *Dig Liver Dis.* 2012;44(4):303-310.
62. US Department of Health and Human Services. *Guidance for Industry: Drug Interaction Studies – Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendation.* Silver Spring, MD: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER); February 2012.
63. US Department of Health and Human Services. *Guidance for Industry: Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims.* Silver Spring, MD: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER); December 2009.
64. US Department of Health and Human Services. *Guidance for Industry: Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation.* Silver Spring, MD: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER); July 2009.
65. US Department of Health and Human Services. *Guidance for Industry: E14 Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs.* Silver Spring, MD: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER); October 2005.
66. US Department of Health and Human Services. *Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation.* Rockville, MD: Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Veterinary Medicine (CVM); May 2001.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BELKYRA SOLUCIÓN INYECTABLE 20 mg/2 mL

67. US Department of Health and Human Services. *Guidance for Industry: E9 Statistical Principles for Clinical trials*. Silver Spring, MD: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER); September 1998.
68. Vanwijngaerden YM, Wauters J, Langouche L, et al. Critical illness evokes elevated circulating bile acids related to altered hepatic transporter and nuclear receptor expression. *Hepatology*. 2011;54(5):1741-1752.
69. Wietholtz H, Marschall HU, Sjfyall J, Matern S. Stimulation of bile acid 6 alpha-hydroxylation by rifampin. *J Hepatol*. 1996;24(6):713-718.
70. Xie W, Radomska-Pandya A, Shi Y, et al. An essential role for nuclear receptors SXR/PXR in detoxification of cholestatic bile acids. *Proc Natl Acad Sci*. 2001;98(6):3375-3380.
71. Zollner G, Wagner M, Fickert P, et al. Expression of bile acid synthesis and detoxification enzymes and the alternative bile acid efflux pump MRP4 in patients with primary biliary cirrhosis. *Liver Int*. 2007;27(7):920-929.