

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

PrBELKYRA^{MC}

Acide déoxycholique pour injection

Solution à 10 mg/mL

Médicament cytolytique

Code ATC : D11AX

Kythera Biopharmaceuticals, Inc.
30930 Russell Ranch Road, Suite 300
Westlake Village, CA 91362
USA

Date d'approbation initiale :
23 juillet 2015

Importateur/Distributeur :
Allergan Inc.
Markham, Ontario
L6G 0B5

Date de révision :
23 janvier 2020

Numéro de contrôle de la présentation : 234220

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités (6)
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Administration (3.3)

Janvier 2020
Janvier 2020

TABLE DE MATIÈRES

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE.....	2
TABLE DE MATIÈRES.....	2
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS.....	4
3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	5
3.1 Considérations posologiques.....	5
3.2 Posologie recommandée et modification posologique.....	5
3.3 Administration.....	5
4 SURDOSAGE.....	7
5 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT.....	8
6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	8
6.1 Populations particulières.....	11
6.1.1 Femmes enceintes.....	11
6.1.2 Allaitement.....	11
6.1.3 Enfants (< 18 ans) :.....	11
6.1.4 Personnes âgées (> 65 ans) :.....	11
7 EFFETS INDÉSIRABLES.....	11
7.1 Aperçu des effets indésirables.....	11
7.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques.....	12
7.3 Effets indésirables peu courants (non fréquents) identifiés lors des essais cliniques.....	13
7.4 Effets indésirables identifiés après la mise en marché.....	13
8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	14
8.1 Aperçu.....	14
8.2 Interactions médicament-médicament.....	14
8.3 Interactions médicament-aliment.....	14
8.4 Interactions médicament-plante médicinale.....	14
8.5 Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	14
8.6 Interactions médicament-style de vie.....	14
9 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	14
9.1 Mode d'action.....	14
9.2 Pharmacodynamique.....	14
9.3 Pharmacocinétique.....	15

10	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....	17
11	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	17
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	18
12	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	18
13	ESSAIS CLINIQUES.....	18
	13.1 Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude.....	18
	13.2 Résultats des études.....	19
14	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	20
	RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT	24

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

BELKYRA (acide déoxycholique pour injection) est indiqué pour :

Améliorer l'apparence de la convexité ou de la rondeur modérée ou importante associée à la graisse sous-mentonnaire chez les adultes.

Importantes limites d'emploi :

L'innocuité et l'efficacité de BELKYRA ailleurs que dans la région sous-mentonnaire n'ont pas été établies et l'utilisation du produit dans cette région n'est pas recommandée.

L'innocuité et l'efficacité de BELKYRA chez les patients présentant une graisse sous-mentonnaire légère ou extrême n'ont pas été établies et l'utilisation du produit chez ces patients n'est pas recommandée.

Les professionnels de la santé administrant BELKYRA doivent recevoir une formation spécialisée avant d'utiliser BELKYRA et bien comprendre l'anatomie sous-mentonnaire pertinente et les structures neuromusculaires associées dans la région en cause de même que toutes les modifications de l'anatomie dues à des interventions chirurgicales ou esthétiques antérieures.

1.1 Enfants

BELKYRA n'est pas recommandé chez les enfants ni chez les adolescents (voir Mises en garde et précautions, Enfants).

L'innocuité et l'efficacité chez les patients de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

1.2 Personnes âgées

La sensibilité accrue de certaines personnes âgées ne peut être exclue; la prudence s'impose donc chez ces patients. Au cours des essais cliniques sur BELKYRA, les sujets de plus de 65 ans n'étaient pas assez nombreux pour qu'il soit possible de déterminer s'ils répondent différemment des sujets plus jeunes.

2 CONTRE-INDICATIONS

BELKYRA est contre-indiqué :

- chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à l'un des ingrédients de la préparation de ce dernier ou à l'un des composants du récipient. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement de la monographie de produit;
- en présence d'infection dans la zone de traitement.

3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

3.1 Considérations posologiques

BELKYRA ne doit être administré que par des professionnels de la santé ayant reçu une formation spéciale sur son utilisation.

L'utilisation sûre et efficace de BELKYRA dépend :

- de la sélection des patients à qui BELKYRA convient (voir Mises en garde et précautions);
- d'un choix correct du nombre et des emplacements pour les injections; et
- de techniques d'administration et d'un positionnement de l'aiguille adéquats.

Les patients ayant une peau excessivement lâche, des bandes platysmales proéminentes ou d'autres affections en présence desquelles une réduction de la graisse sous-mentonnière pourrait entraîner un résultat esthétiquement indésirable ne doivent pas être traités par BELKYRA.

Chaque flacon de BELKYRA est destiné à un seul patient et à une utilisation pendant une seule séance de traitement. Après l'utilisation, tout reste de solution dans le flacon doit être jeté.

3.2 Posologie recommandée et modification posologique

Injecter 0,2 mL à chaque point; en les espaçant de 1 cm, effectuer jusqu'à 50 injections dans la graisse sous-cutanée. La dose maximale ne doit pas dépasser 100 mg (10 mL) par traitement. Le nombre de séances de traitement nécessaires à l'obtention d'une réponse satisfaisante varie d'un patient à l'autre. Il est recommandé d'administrer jusqu'à 6 traitements à des intervalles d'au moins 1 mois, d'après les données sur l'efficacité et l'innocuité issues des essais cliniques. Les patients doivent recevoir le nombre minimal d'injections pendant un nombre minimal de séances de traitement pour obtenir un résultat satisfaisant. L'administration plus fréquente de BELKYRA n'est pas recommandée, son efficacité et son innocuité n'ayant pas été évaluées cliniquement.

3.3 Administration

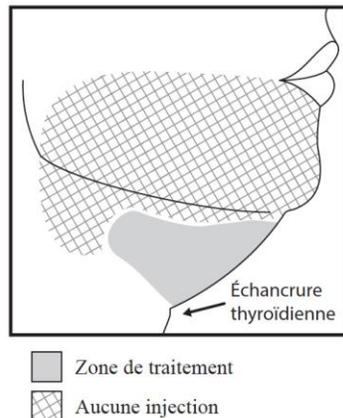
BELKYRA est offert en flacons à usage unique prêts à l'emploi contenant chacun 2 mL d'une solution à 10 mg/mL, et doit être clair, incolore et exempt de particules. Avant l'administration, vérifier chaque flacon pour confirmer l'absence de fuite, et inspecter visuellement BELKYRA pour s'assurer qu'il n'y a pas de particules ni de changement de couleur. Inverser délicatement le flacon plusieurs fois avant de l'utiliser. Ne pas diluer. Après utilisation, tout reste de solution dans le flacon doit être jeté.

Technique d'injection

Les professionnels de la santé administrant BELKYRA doivent recevoir une formation avant d'utiliser BELKYRA et bien comprendre l'anatomie sous-mentonnière pertinente ainsi que les structures neuromusculaires et vasculaires associées dans la région en cause de même que toutes les modifications de l'anatomie dues à des interventions chirurgicales ou esthétiques antérieures (voir Mises en garde et précautions). Le positionnement de l'aiguille est très important. Insérer l'aiguille perpendiculairement à la peau pour procéder aux injections de BELKYRA. Pour réduire le risque de neuropraxie motrice de la branche mandibulaire marginale du nerf facial (qui peut se manifester sous forme de sourire asymétrique) :

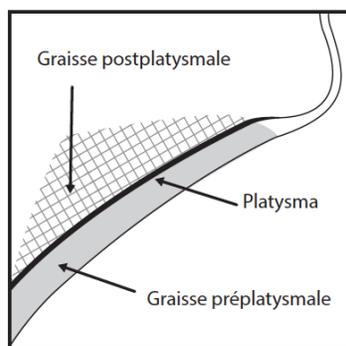
- Ne pas injecter BELKYRA au-dessus du bord inférieur de la mandibule.
- Ne pas injecter BELKYRA dans une région définie par une ligne de 1 à 1,5 cm sous le bord inférieur (de l'angle de la mandibule au menton).
- Injecter BELKYRA uniquement dans la zone cible de traitement de la graisse sous-mentonnaire (voir les figures 1 et 3).

Figure 1 – Éviter la région de la branche mandibulaire marginale du nerf facial



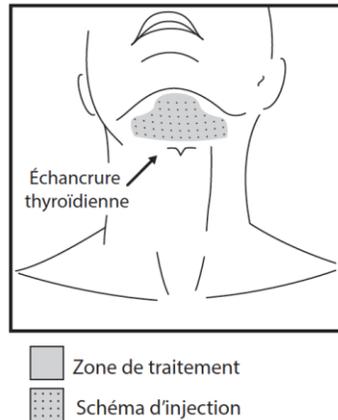
Palper la région sous-mentonnaire pour repérer la graisse sous-cutanée entre le derme et le platysma (graisse préplatysmale) aux points d'injection appropriés (figure 2).

Figure 2 – Vue sagittale de la région plastysmale



L'utilisation de sachets réfrigérants (*ice packs*) et d'anesthésiques locaux topiques et/ou injectables (p. ex., lidocaïne) est à envisager avant l'administration afin de rendre l'expérience du patient moins douloureuse. La zone de traitement (figure 3) doit être dûment nettoyée puis marquée à l'aide d'un crayon chirurgical. Utiliser une grille d'injection à quadrillage de 1 cm² pour marquer les points d'injection.

Figure 3 – Zone de traitement et schéma d’injection



Au moyen d'une aiguille de gros calibre, aspirer 1 mL du flacon de 2 mL de BELKYRA dans une seringue de 1 mL stérile et expulser toutes les bulles d'air présentes dans le corps de celle-ci. Demander au patient d'étirer le platysma. Pincer la graisse sous-mentonnaire et, à l'aide d'une aiguille de 30 G (ou de plus petit calibre) d'une longueur de 0,5 po, injecter BELKYRA près de chacun des points d'injection marqués en insérant l'aiguille perpendiculairement à la peau jusqu'à ce qu'elle soit au centre de la couche de graisse sous-cutanée préplastysmale sous-jacente. Éviter d'injecter BELKYRA dans la graisse postplastysmale (figure 2). Ne pas injecter BELKYRA trop en surface (dans le derme) et ne pas retirer l'aiguille pendant l'injection, car une ulcération et une nécrose de la peau pourraient alors survenir. Éviter d'injecter BELKYRA dans d'autres tissus tels que le muscle, les glandes salivaires, le canal salivaire, la thyroïde, les ganglions lymphatiques, une artère ou une veine.

Injecter une dose de 0,2 mL dans chaque point d'injection; répéter le processus en espaçant les injections de 1 cm et, au besoin, en utilisant plusieurs flacons et seringues jusqu'à ce que toute la zone de traitement prévue ait été couverte. Lorsque des patients sont traités par BELKYRA, la dose maximale ne doit pas dépasser 100 mg (10 mL) par traitement.

Avant chaque séance de traitement, évaluer la région sous-mentonnaire du patient pour vérifier s'il y a une quantité suffisante de graisse sous-mentonnaire. Le nombre de séances de traitement nécessaires à l'obtention d'une réponse satisfaisante varie d'un patient à l'autre. Au cours des essais cliniques, le nombre maximal de traitements permis était de 6.

4 SURDOSAGE

Aucune surdose de BELKYRA chez les êtres humains n'a été signalée. L'injection d'un volume accru ou une réduction de l'espacement entre les points d'injections de BELKYRA augmentent probablement le risque d'effets indésirables locaux.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

5 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT

Voie d'administration	Forme posologique / Concentration / Composition	Ingrédients non médicinaux
Injection sous-cutanée	Solution 10 mg/mL Acide déoxycholique	acide chlorhydrique, alcool benzylique (agent de conservation), chlorure de sodium, eau pour injection, hydroxyde de sodium, phosphate dibasique de sodium.

BELKYRA est un liquide incolore clair, essentiellement exempt de particules visibles. Son pH est ajusté à 8,3 par l'acide chlorhydrique et sa tonicité est compatible avec celle des tissus et fluides biologiques.

BELKYRA (acide déoxycholique pour injection) est offert en flacons à usage unique contenant chacun 2 mL de solution à 10 mg/mL et est conditionné comme suit :

Emballage de 4 flacons à usage unique

Un hologramme exclusif figure sur l'étiquette du flacon de BELKYRA. Si vous ne voyez pas d'hologramme, n'utilisez pas le produit et composez le 1-844-BELKYRA (1-844-423-5597).

6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

BELKYRA doit être administré dans le tissu adipeux sous-cutané préplatysmal et non dans la graisse postplatysmale. BELKYRA ne doit être administré que par un professionnel de la santé qui a reçu une formation spécialisée sur l'utilisation appropriée de BELKYRA.

L'utilisation sûre et efficace de BELKYRA dépend d'un choix correct du nombre et des emplacements pour les injections, d'un positionnement approprié de l'aiguille et de techniques d'administration adéquates.

Les professionnels de la santé administrant BELKYRA doivent bien comprendre l'anatomie sous-mentonnaire pertinente ainsi que les structures neuromusculaires et vasculaires associées dans la région en cause de même que toutes les modifications de l'anatomie dues à des interventions chirurgicales ou esthétiques antérieures.

Les autres causes potentielles de convexité ou de rondeur sous-mentonnaire (p. ex., thyromégalie et lymphadénopathie cervicale) doivent être recherchées avant l'utilisation de BELKYRA.

BELKYRA doit être injecté au centre du tissu adipeux sous-cutané dans la région sous-mentonnaire. Les injections trop superficielles (réalisées dans le derme) peuvent entraîner une ulcération et une nécrose de la peau. Ne pas retirer l'aiguille de la graisse sous-cutanée pendant l'injection, car le risque d'exposition intradermique et d'ulcération et de nécrose de la peau pourrait alors être accru. Il convient d'envisager la suspension des traitements ultérieurs jusqu'à la guérison de l'ulcération ou de la nécrose au point d'injection.

Ne pas injecter BELKYRA :

- dans la région périorbitaire;
- dans les structures anatomiques vulnérables, les glandes salivaires, le canal salivaire, les ganglions lymphatiques et les muscles, ou dans un rayon de 1 à 1,5 cm de ceux-ci, pour prévenir les lésions tissulaires;
- à l'intérieur ou très près de la branche mandibulaire marginale du nerf facial, pour éviter une possible neuropraxie motrice, qui se manifeste par un sourire asymétrique ou par une faiblesse des muscles du visage (voir Système nerveux);
- directement dans une artère ou une veine, ce qui risquerait d'entraîner une lésion vasculaire;
- par voie intradermique ou intramusculaire;
- chez les patients ayant une peau excessivement lâche, des bandes platysmales proéminentes ou d'autres affections en présence desquelles une réduction de la graisse sous-mentonnière pourrait entraîner un résultat esthétiquement indésirable.

Chaque flacon de BELKYRA est destiné à un seul patient et à une utilisation pendant une seule séance de traitement. Voir Posologie et administration.

Appareil cardiovasculaire

Élévation de la pression artérielle et hypertension

L'administration de BELKYRA pourrait causer une élévation passagère de la pression artérielle systolique et diastolique chez des sujets en santé (voir Mode d'action et pharmacologie clinique, Électrocardiographie et hémodynamique). Chez les patients recevant un traitement pour la graisse sous-mentonnière, la fréquence d'hypertension a été de 2,5 % avec BELKYRA et de 1,4 % avec le placebo (voir Effets indésirables).

BELKYRA n'a pas été étudié spécifiquement chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire. Utiliser BELKYRA avec prudence chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire.

BELKYRA n'a pas été étudié spécifiquement chez les patients dont la circulation sanguine est altérée. BELKYRA doit être utilisé avec prudence en présence d'une altération de la circulation sanguine (notamment chez les patients atteints de diabète).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il n'y a eu aucune étude des effets sur la capacité de conduire un véhicule et d'utiliser des machines.

Système endocrinien/métabolisme

BELKYRA n'a pas été étudié spécifiquement chez les patients atteints d'affections thyroïdiennes. Les maladies/affections thyroïdiennes doivent être exclues comme possibles facteurs contribuant à la convexité/rondeur sous-mentonnière (c.-à-d., thyromégalie) avant l'utilisation de BELKYRA.

Appareil digestif

Dysphagie

Une dysphagie, d'une durée de 1 à 81 jours (médiane de 3 jours), est survenue chez 2 % des patients traités par BELKYRA au cours des essais cliniques. BELKYRA n'est pas recommandé chez les patients ayant des antécédents de dysphagie.

Sang

Hématome/ecchymose au point d'injection

Au cours des essais cliniques, 72 % des sujets traités par BELKYRA ont eu des hématomes/ecchymoses au point d'injection. BELKYRA doit être utilisé avec prudence chez les patients qui ont des saignements anormaux ou qui reçoivent un traitement antiplaquettaire ou anticoagulant, en raison de possibles pertes de sang ou d'ecchymoses excessives ou de la survenue d'une hémorragie au point d'injection dans la zone de traitement.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Les patients présentant une insuffisance hépatique n'ont pas été étudiés spécifiquement au cours des essais cliniques. BELKYRA doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Système immunitaire

Les patients recevant une corticothérapie de longue durée et les patients immunodéprimés n'ont pas été étudiés spécifiquement au cours des essais cliniques. BELKYRA doit être utilisé avec prudence chez les patients immunodéprimés (y compris ceux qui reçoivent une corticothérapie de longue durée).

Système nerveux

Des cas d'atteinte nerveuse dans la branche mandibulaire marginale, rendant le sourire asymétrique ou affaiblissant les muscles faciaux (parésie), ont été signalés chez 4 % des patients traités par BELKYRA au cours des essais cliniques. Ces atteintes nerveuses ont duré entre 1 et 298 jours (médiane de 44 jours). Pour prévenir d'éventuelles lésions nerveuses, il ne faut pas injecter BELKYRA à l'intérieur ou très près de la branche mandibulaire marginale du nerf facial.

Système rénal

Les patients présentant une insuffisance rénale n'ont pas été étudiés spécifiquement au cours des essais cliniques. BELKYRA doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Peau

Une injection en surface peut provoquer une ulcération et une nécrose de la peau. BELKYRA ne doit pas être administré en présence d'inflammation ou d'induration au(x) point(s) d'injection proposé(s).

La prudence s'impose lorsque BELKYRA est administré à des patients qui ont déjà subi un

traitement chirurgical ou esthétique de la région sous-mentonnière. Des modifications de l'anatomie et des points de repère ou la présence de tissu cicatriciel peuvent influencer sur la capacité d'administrer BELKYRA de façon sûre ou d'obtenir le résultat esthétique désiré.

Une hypopigmentation et une hyperpigmentation ont été observées chez des patients (< 1 %) traités par BELKYRA, surtout chez des patients ayant la peau foncée.

BELKYRA doit être utilisé avec prudence chez les patients traités par des corticostéroïdes.

6.1 Populations particulières

6.1.1 Femmes enceintes

BELKYRA n'est pas recommandé pendant la grossesse. Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez les femmes enceintes. Des effets toxiques sur le développement ont été démontrés au cours d'une étude chez des lapins (voir Toxicologie).

6.1.2 Allaitement

BELKYRA n'est pas recommandé chez les femmes qui allaitent.

De l'acide déoxycholique endogène a été observé dans le lait humain. Aucune étude n'a été effectuée chez des mères qui allaitent.

6.1.3 Enfants (< 18 ans) :

BELKYRA n'est pas recommandé chez les enfants ni chez les adolescents.

L'innocuité et l'efficacité chez les patients de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

BELKYRA contient de l'alcool benzylique. L'alcool benzylique a été associé à une détresse respiratoire qui peut être mortelle chez des nouveau-nés prématurés de poids insuffisant à la naissance.

6.1.4 Personnes âgées (> 65 ans) :

Utiliser avec prudence chez les patients âgés. Au cours des essais cliniques sur BELKYRA, les sujets de plus de 65 ans n'étaient pas assez nombreux pour qu'il soit possible de déterminer s'ils répondent différemment des sujets plus jeunes. La dose destinée à un patient âgé doit être choisie avec prudence, et le traitement par BELKYRA doit généralement être amorcé par la plus faible dose de l'éventail posologique, étant donné la fréquence accrue d'altérations du fonctionnement hépatique, rénal ou cardiaque et de maladies ou pharmacothérapies concomitantes (voir Mises en garde et précautions).

7 EFFETS INDÉSIRABLES

7.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables signalés à la fréquence la plus élevée (> 10 %) ont été les suivants : douleur au point d'injection, hématome localisé (signalé principalement comme une ecchymose), anesthésie/paresthésie au point d'injection, œdème/enflure au point d'injection, érythème au point d'injection, induration au point d'injection, nodule au point d'injection et prurit

au point d'injection. Des effets indésirables sous forme de lésions nerveuses et de dysphagie ont aussi été notés chez des patients traités par BELKYRA et ont duré plusieurs mois dans certains cas. La proportion de patients n'ayant pas terminé l'essai de référence en raison d'effets indésirables a été de 1,6 % pour BELKYRA et de 1,0 % pour le placebo. Une douleur et/ou une anxiété liées à l'aiguille peuvent entraîner des réactions vasovagales (p. ex., syncope, hypotension) ou une élévation passagère de la pression artérielle.

7.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Dans le cadre de 2 essais de phase III à répartition aléatoire et à double insu contrôlés par placebo, 515 sujets ont été traités par BELKYRA et 504 sujets ont reçu un placebo. La population à l'étude était âgée de 19 à 65 ans, était composée à 85 % de femmes, à 87 % de sujets de race blanche et à 8 % de sujets afro-américains, avait un indice de masse corporelle (IMC) moyen de 29 kg/m² et présentait une convexité sous-mentonnière modérée ou importante (score de 2 ou 3 sur une échelle de 0 à 4 points) sans relâchement excessif de la peau. Les sujets ont reçu jusqu'à 6 traitements administrés à au moins 1 mois d'intervalle et ont été suivis pendant au plus 6 mois après le dernier traitement.

Tableau 1 – Effets indésirables du médicament signalés chez 2 % ou plus des sujets traités par BELKYRA^a

Effets indésirables	BELKYRA (N = 513) n (%)	Placebo (N = 506) n (%)
Troubles gastro-intestinaux		
Nausées	12 (2 %)	3 (1 %)
Dysphagie	10 (2 %)	1 (< 1 %)
Troubles généraux et affections au point d'administration		
Œdème/enflure	448 (87 %)	218 (43 %)
Hématome/ecchymose	368 (72 %)	353 (70 %)
Douleur	356 (70 %)	160 (32 %)
Engourdissement	341 (66 %)	29 (6 %)
Érythème	136 (27 %)	91 (18 %)
Induration	120 (23 %)	13 (3 %)
Paresthésie	70 (14 %)	20 (4 %)
Nodule	68 (13 %)	14 (3 %)
Prurit	64 (12 %)	30 (6 %)
Peau tendue	24 (5 %)	6 (1 %)
Chaleur de la région traitée	22 (4 %)	8 (2 %)
Atteinte nerveuse ^b	20 (4 %)	1 (< 1 %)

Effets indésirables	BELKYRA (N = 513) n (%)	Placebo (N = 506) n (%)
Troubles du système nerveux		
Céphalées	41 (8 %)	20 (4 %)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Douleur oropharyngée	15 (3 %)	7 (1 %)
Troubles vasculaires		
Hypertension	13 (3 %)	7 (1 %)

^a Effets indésirables survenus chez ≥ 2 % des sujets traités par BELKYRA et à une fréquence plus élevée qu'avec le placebo.

^b Parésie de la branche mandibulaire marginale du nerf.

7.3 Effets indésirables peu courants (non fréquents) identifiés lors des essais cliniques

Troubles généraux et affections au point d'administration : urticaire au point d'injection, alopecie au point d'administration, ulcère au point d'injection, hémorragie au point d'injection, inconfort au point d'injection

Troubles cardiovasculaires : syncope/présyncope

Troubles du système immunitaire : lymphadénopathie

Troubles du système nerveux : dysgueusie

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : dysphonie

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : prurit, changement de coloration de la peau au point d'injection

7.4 Effets indésirables identifiés après la mise en marché

Les effets indésirables suivants ont été signalés après la commercialisation de BELKYRA. Étant donné qu'ils sont rapportés volontairement par une population de taille inconnue, il est impossible d'estimer leur fréquence.

Troubles généraux et affections au point d'administration : alopecie au point d'injection chez les patients de sexe masculin, hypoesthésie au point d'injection, nécrose au point d'injection, hypersensibilité

Lésions, intoxications et complications liées à l'intervention : lésion vasculaire causée par une injection intravasculaire accidentelle.

Troubles du système nerveux : hypoesthésie buccale et paresthésie buccale

8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

8.1 Aperçu

Évaluation des interactions *in vitro*

In vitro, BELKYRA n'a pas inhibé ni induit les enzymes du cytochrome P450 (CYP) à des concentrations plasmatiques cliniquement pertinentes. BELKYRA n'inhibe pas les transporteurs suivants : glycoprotéine P, BCRP, MRP4, MRP2, OATP1B1, OATP2B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, NTCP et ASBT.

8.2 Interactions médicament-médicament

Aucune étude clinique sur les interactions médicamenteuses n'a porté sur BELKYRA.

8.3 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

8.4 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec les produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été établies.

8.5 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les effets du médicament sur les essais de laboratoire n'ont pas été établis.

8.6 Interactions médicament-style de vie

Il n'y a eu aucune étude des effets sur la capacité de conduire un véhicule et d'utiliser des machines.

9 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

9.1 Mode d'action

BELKYRA (acide déoxycholique pour injection) est un médicament cytolytique qui, lorsqu'il est injecté dans un tissu, perturbe physiquement la membrane cellulaire.

9.2 Pharmacodynamique

Électrocardiographie et hémodynamique

Une étude à répartition aléatoire et à double insu, contrôlée par placebo et par substance active, à 4 groupes parallèles a été réalisée en vue d'évaluer par électrocardiographie les effets de doses thérapeutiques (100 mg, 25 × 4 mg/cm² par voie sous-cutanée) et suprathérapeutiques (200 mg, 25 × 8 mg/cm² par voie sous-cutanée) de BELKYRA administrées en une seule séance chez des sujets en santé présentant une graisse sous-mentonnaire (n = 54-55 par groupe de traitement). BELKYRA n'a eu aucun effet notable sur l'intervalle QTc, la durée du complexe QRS, l'intervalle PR et le rythme ventriculaire dans la période de 24 h suivant l'administration des doses.

La pression artérielle a été mesurée au début puis 0,5 h, 2 h et 24 h après l'administration des doses. Des élévations passagères statistiquement significatives de la pression artérielle systolique et diastolique ont été observées 0,5 h et 2 h après l'administration des doses de 100 mg et de 200 mg de BELKYRA. Entre les mesures prises au début et après 2 h, la variation moyenne ajustée selon le placebo de la pression artérielle systolique a été de 4,7 mm Hg (intervalle de confiance [IC] à 95 % : de 1,3 à 8,1) dans le groupe recevant la dose de 100 mg et de 5,9 mm Hg (IC à 95 % : de 2,4 à 9,3) dans le groupe recevant la dose de 200 mg, et la variation moyenne ajustée selon le placebo de la pression artérielle diastolique a été de 6,3 mm Hg (IC à 95 % : de 3,7 à 8,8) dans le groupe recevant la dose de 100 mg et de 6,0 mm Hg (IC à 95 % : de 3,5 à 8,5) dans le groupe recevant la dose de 200 mg. Aucun effet significatif sur la pression artérielle systolique ou diastolique n'a été observé 24 h après l'administration des doses (voir Mises en garde et précautions, Effets indésirables).

9.3 Pharmacocinétique

Les taux plasmatiques d'acide déoxycholique endogène ont une grande variabilité intraindividuelle et interindividuelle; la majeure partie de ce composant naturel de la bile est séquestrée dans la boucle de circulation entérohépatique. La pharmacocinétique de l'acide déoxycholique exogène provenant du traitement par BELKYRA a été comparée à celle de son équivalent endogène.

Tableau 2 – Paramètres pharmacocinétiques (moyenne ± écart-type) de BELKYRA après une seule injection sous-cutanée dans la région sous-mentonnaire

Dose (mg)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^b (h)	SSC ₀₋₂₄ (ng□h/mL)
Début (avant le traitement)	324 ± 182	12,0 (0; 24,0)	4854 ± 2339
100 ^a (n = 12)	1024 ± 304	0,3 (0,1; 1,1)	7896 ± 2269

^a BELKYRA a été administré en 50 injections de 2 mg/cm² espacées avec une grille à quadrillage de 1 cm².

^b Valeur présentée sous forme de médiane (minimum; maximum).

Absorption : L'acide déoxycholique provenant de BELKYRA est rapidement absorbé après l'injection par voie sous-cutanée. Avec la dose maximale de BELKYRA recommandée par séance de traitement (100 mg), les concentrations plasmatiques maximales (C_{max} moyennes) ont été atteintes à un t_{max} médian de 18 minutes après l'injection, et les valeurs de C_{max} moyennes ont été 3,2 fois supérieures aux valeurs de C_{max} moyennes observées pendant une période endogène initiale de 24 h sans BELKYRA. Avec la dose maximale recommandée par séance de traitement (100 mg), l'exposition moyenne à l'acide déoxycholique (SSC₀₋₂₄) a été 1,6 fois plus élevée que l'exposition au produit endogène. La SSC₀₋₂₄ plasmatique a augmenté d'une manière proportionnelle à la dose pour l'éventail posologique de 24 mg à 100 mg. Après le traitement, les taux plasmatiques d'acide déoxycholique sont revenus dans la plage des taux du produit endogène en l'espace de 24 h, et aucune accumulation n'est à prévoir avec la fréquence de traitement proposée.

Distribution : Le volume de distribution de BELKYRA a été estimé à 193 L et est indépendant de la dose jusqu'à un maximum de 100 mg. L'acide déoxycholique a un fort taux de liaison aux

protéines plasmatiques (98 %).

Métabolisme : L'acide déoxycholique n'est pas métabolisé de façon importante dans des conditions normales. Dans les microsomes hépatiques humains, l'acide déoxycholique a été transformé principalement par l'enzyme CYP3A4 en 2 produits identifiés comme étant l'acide 1 β -hydroxy-déoxycholique et l'acide 3-déhydro-déoxycholique.

Excrétion : L'acide déoxycholique endogène est un produit du métabolisme du cholestérol et est excrété tel quel dans les fèces (de 5 à 10 %). L'acide déoxycholique provenant de BELKYRA s'ajoute au pool des acides biliaires endogènes dans la circulation entérohépatique et est excrété en même temps que l'acide déoxycholique endogène.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants : Les essais cliniques sur BELKYRA ne comprenaient aucun sujet de moins de 18 ans et BELKYRA n'est pas recommandé chez les enfants ou les adolescents.

BELKYRA contient de l'alcool benzylique. L'alcool benzylique a été associé à une détresse respiratoire qui peut être mortelle chez des nouveau-nés prématurés de poids insuffisant à la naissance.

Personnes âgées : Au cours des essais cliniques sur BELKYRA, les sujets de 65 ans et plus n'étaient pas assez nombreux pour qu'il soit possible de déterminer s'ils répondent différemment des sujets plus jeunes; la prudence est donc de rigueur chez ces patients.

Le taux plasmatique initial d'acide déoxycholique endogène a été estimé à quelque 141 ng/mL et augmentait légèrement avec l'âge, passant de 107 ng/mL chez les sujets de 18 ans à 177 ng/mL chez les sujets de 64 ans. Compte tenu de la grande variabilité interindividuelle (51,6 %), cette différence a été jugée non pertinente sur le plan clinique.

Sexe : Le sexe n'a eu aucun effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique de BELKYRA, d'après l'analyse de la pharmacocinétique de population. La SSC₀₋₂₄ ajustée initiale de l'acide déoxycholique a été 23 % plus élevée chez les hommes que chez les femmes.

Polymorphisme génétique : L'acide déoxycholique n'est pas métabolisé de façon importante; le polymorphisme génétique des principales enzymes de phase 1 et de phase 2 du métabolisme est peu susceptible d'influer sur la pharmacocinétique de l'acide déoxycholique.

Origine ethnique : La pharmacocinétique de l'acide déoxycholique n'a pas été modifiée par la race, d'après l'analyse de la pharmacocinétique de population. La population des essais cliniques était composée en majorité de femmes blanches (87 %).

Insuffisance hépatique : BELKYRA doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

BELKYRA n'a pas été étudié chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique. Puisque le schéma posologique est intermittent, que la faible dose administrée représente environ 3 % du pool total des acides biliaires et que les taux d'acide déoxycholique endogène sont très variables, il est peu probable que la pharmacocinétique de l'acide déoxycholique après l'injection de BELKYRA soit modifiée par l'insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale : BELKYRA doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale. BELKYRA n'a pas été étudié chez les sujets atteints d'insuffisance rénale. Les acides biliaires, dont l'acide déoxycholique endogène, sont excrétés dans l'urine en quantité négligeable.

10 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver à une température se situant entre 15 et 30 °C.

11 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il n'y a pas d'instructions particulières de manipulation. Chaque flacon est destiné à un seul patient et à une utilisation pendant une seule séance de traitement.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

12 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

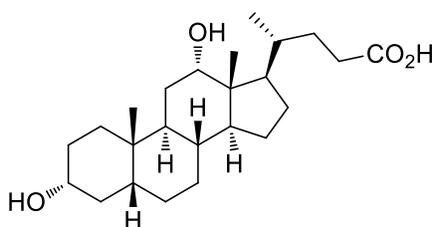
Substance pharmaceutique

Nom propre : acide déoxycholique

Nom chimique : acide 3 α ,12 α -dihydroxy-5 β -cholan-24-oïque

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₂₄H₄₀O₄, 392,57 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : L'acide déoxycholique est une poudre cristalline blanche à blanc cassé ayant un intervalle de fusion qui se situe entre 172 et 175 °C. L'acide déoxycholique est très légèrement soluble dans l'eau et entièrement soluble dans une solution aqueuse basique.

13 ESSAIS CLINIQUES

13.1 Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude

Deux essais de phase III contrôlés par placebo, à répartition aléatoire et à double insu ont eu pour but d'évaluer BELKYRA comme moyen d'améliorer l'apparence de la convexité ou de la rondeur associée à la graisse sous-mentonnaire modérée à importante. Les sujets inscrits aux essais étaient des adultes en santé (ayant de 19 à 65 ans et un IMC \leq 40 kg/m²) présentant une graisse sous-mentonnaire modérée ou importante (c.-à-d., un score de 2 ou 3 sur des échelles de gradation validées de 5 points, où 0 = absente et 4 = extrême), d'après les scores attribués par le clinicien et le sujet. Les sujets ont reçu jusqu'à 6 traitements par BELKYRA (n = 515, essais combinés) ou par le placebo (n = 504, essais combinés) à des intervalles d'au moins 1 mois. L'utilisation de sachets réfrigérants (*ice packs*) et d'anesthésiques locaux topiques et/ou injectables était permise durant les essais cliniques. Les volumes injectés étaient de 0,2 mL par point d'injection, espacés de 1 cm dans le tissu adipeux sous-mentonnier, ce qui, exprimé sous forme de dose par surface, correspond à une valeur de 2 mg/cm². Pour chaque séance de traitement, une quantité maximale de 100 mg (10 mL) était permise pour toute la zone traitée. La dose moyenne administrée a été de 6,4 mL à la première séance de traitement, et de 4,4 mL à la sixième séance chez les sujets qui ont reçu les 6 traitements.

Au cours de ces essais, l'âge moyen était de 49 ans et l'IMC moyen, de 29 kg/m². La plupart des sujets étaient de sexe féminin (85 %) et de race blanche (87 %). Au début, 51 % des sujets présentaient une graisse sous-mentonnaire modérée et 49 %, une graisse sous-mentonnaire importante, d'après l'évaluation du clinicien.

Les principaux critères d'évaluation conjoints de l'efficacité étaient des réductions d'au moins

1 point et d'au moins 2 points des scores composites pour la convexité ou la rondeur de la graisse sous-mentonnaire attribués par le clinicien et par le patient (amélioration concomitante signalée par le médecin et par le patient) 12 semaines après le traitement final, par rapport à l'état initial. En outre, comme critère d'évaluation secondaire, la variation du volume sous-mentonnier a été mesurée dans un sous-groupe de sujets (n = 449, essais combinés) par imagerie par résonance magnétique (IRM).

Tableau 3 – Résumé des données démographiques des sujets des essais cliniques

N° de l'essai	Organisation de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude	Âge moyen en années	Sexe
1	Phase III, multicentrique, répartition aléatoire, double insu, 2 groupes, contrôle par placebo	Injections sous-cutanées de BELKYRA, 2 mg/cm ² pendant au plus 6 séances de traitement à des intervalles d'au moins 1 mois	506, dont 256 ayant reçu BELKYRA	49,4	43 hommes (16,8 %) 213 femmes (83,2 %)
2	Phase III, multicentrique, répartition aléatoire, double insu, 2 groupes, contrôle par placebo	Injections sous-cutanées de BELKYRA, 2 mg/cm ² pendant au plus 6 séances de traitement à des intervalles d'au moins 1 mois	516, dont 258 ayant reçu BELKYRA	47,9	37 hommes (14,3 %) 221 femmes (85,7 %)

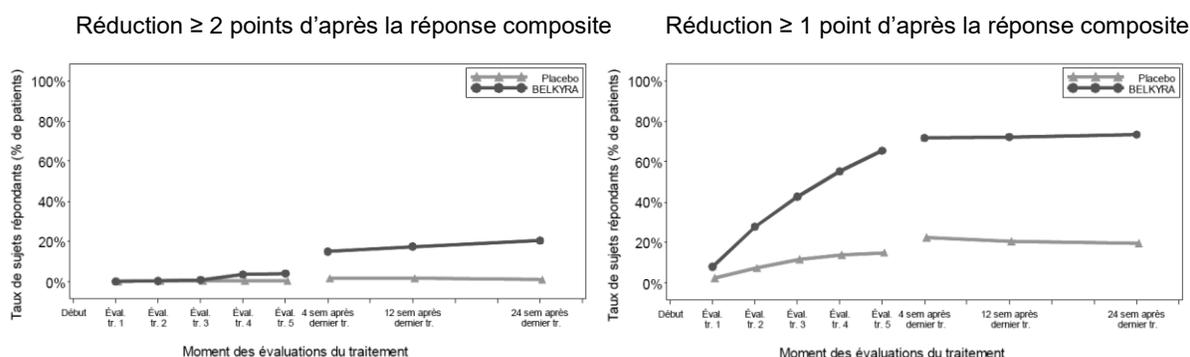
13.2 Résultats des études

Des réductions de 1 point et de 2 points du score de graisse sous-mentonnaire ont été plus fréquentes dans le groupe recevant BELKYRA que dans le groupe recevant le placebo, d'après les scores composites attribués par le clinicien et le patient. Environ soixante-huit pour cent (68,2 %) des sujets traités par BELKYRA ont eu une réponse composite d'au moins 1 point à l'échelle *Submental Fat Rating Scale* (SMFRS), contre 20,5 % des sujets recevant le placebo. Seize pour cent (16,0 %) des sujets traités par BELKYRA ont eu une réponse composite d'au moins 2 points à l'échelle SMFRS, contre 1,5 % des sujets recevant le placebo (tableau 4). Les analyses par sous-groupes ont fait état d'une réponse au traitement réduite chez les sujets de race autre que blanche, pour qui le taux de réponse composite de 2 points à l'échelle SMFRS n'a pas été différent dans le groupe recevant le placebo et dans celui recevant BELKYRA. La figure 4 illustre les évaluations individuelles de la réponse par le clinicien et par le patient desquelles la réponse composite est tirée. Un sujet répondant IRM a été défini de façon prospective comme un sujet chez qui le volume sous-mentonnier mesuré par IRM a été réduit d'au moins 10 % entre le début de l'étude et la 12^e semaine après le traitement. Ainsi, 98 (43,3 %) des sujets traités par BELKYRA et 12 (5,3 %) des sujets ayant reçu le placebo ont été considérés comme des répondants IRM.

Tableau 4 – Principaux critères d'évaluation conjoints : réponse composite > 1 point et > 2 points selon le clinicien et le patient 12 semaines après le traitement final

Critère d'évaluation	BELKYRA (n = 514)	Placebo (n = 508)	Valeur p
Réponse composite de 1 point	351 (68,2 %)	104 (20,5 %)	< 0,001
Réponse composite de 2 points	82 (16 %)	8 (1,5 %)	< 0,001

Figure 4 – Réponse composite ≥ 2 points et ≥ 1 point selon le clinicien et le patient



Remarque : Les sujets ont fait l'objet d'un suivi 4, 12 et 24 semaines après le dernier traitement. Quarante-et-un pour cent des sujets ont reçu moins de 6 traitements et ont commencé la période d'après-traitement avant la 24^e semaine.

14 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie non clinique

Des études *in vitro* ont été menées en vue de déterminer l'effet cytolytique de l'acide déoxycholique sur différents types de cellules, notamment des kératinocytes épidermiques humains primaires, des cellules primaires de muscles squelettiques humains, des adipocytes humains primaires, des fibroblastes humains primaires, des cellules de mélanome humain immortalisées (A375M), des cellules cancéreuses du col de l'utérus humain immortalisées (HeLa) et des cellules cancéreuses de la thyroïde humaine immortalisées (DRO). Des cellules provenant de lignées distinctes ont affiché une sensibilité similaire à l'effet cytolytique de l'acide déoxycholique, les valeurs de CL₅₀ (concentration létale pour 50 % des cellules) allant de 0,01 à 0,06 %. Les concentrations cliniques d'acide déoxycholique ont été cytotoxiques pour toutes les cellules évaluées. L'exposition *in vitro* à des tissus riches en protéines a atténué l'effet cytolytique de l'acide déoxycholique. La liaison de l'acide déoxycholique aux protéines réduit la quantité d'acide déoxycholique libre disponible pour la cytolyse.

Chez des rats Zucker obèses, l'injection sous-cutanée d'acide déoxycholique dans les coussins adipeux latéraux caudaux a induit la cytolysé des cellules adipeuses à des concentrations de 0,5 % ou plus. Des études effectuées chez des rats ont aussi démontré que les lipides (trioléine) libérés des adipocytes lysés par l'acide déoxycholique ont été lentement absorbés et traités de la même manière que les lipides de source alimentaire. Les lipides libérés ont été principalement distribués dans les emplacements normaux de stockage des graisses dans le corps.

Après l'injection sous-cutanée d'acide déoxycholique à 0,5 % et à 1 % dans le tissu adipeux d'un porc, la zone de destruction cellulaire s'est limitée à 1 cm du point d'injection.

Pharmacologie chez l'être humain

Les acides biliaires, y compris l'acide déoxycholique et les conjugués d'acides biliaires, sont sécrétés dans le duodénum où ils émulsionnent les lipides et le cholestérol de source alimentaire et en facilitent l'absorption. Les acides biliaires sont en majeure partie réabsorbés (de 90 à 95 %) et retournés au foie par la circulation entérohépatique. La captation efficace par le foie (de 70 à 90 %) fait en sorte que les taux d'acides biliaires circulants restent bas même après un repas. De petites quantités (environ 0,3 à 0,6 g par jour ou 5 à 10 %) d'acides biliaires sont excrétées dans les fèces; l'excrétion urinaire est faible. L'homéostasie des acides biliaires est étroitement régulée. L'acide déoxycholique exogène provenant de BELKYRA et l'acide déoxycholique endogène sont indiscernables. Par conséquent, l'élimination et le métabolisme de l'acide déoxycholique exogène et de l'acide déoxycholique endogène sont similaires et sont régulés par les mêmes mécanismes homéostatiques. BELKYRA est conçu pour une administration intermittente à une dose maximale de 100 mg par séance de traitement, ce qui représente un ajout d'acide déoxycholique exogène d'environ 3 % par rapport au pool des acides biliaires endogènes.

Les taux d'acide déoxycholique mesurés sur 24 heures au début de l'étude ont été très variables chez les 167 sujets évalués, allant de valeurs en deçà du seuil de quantification (50 ng/mL ou 25,6 ng/mL) à quelque 1700 ng/mL. Chez un même sujet, les taux d'acide déoxycholique endogène ont en général fluctué pendant la période de 24 heures où les échantillons ont été prélevés, sans tendance temporelle évidente. Les taux initiaux moyens ont été constants pendant cette période de 24 heures, allant de 99 ng/mL après 5 heures à 212 ng/mL après 16 heures. Aucune différence apparente n'a été observée entre les sexes pour ce qui est des taux initiaux d'acide déoxycholique sur 24 heures.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

L'acide déoxycholique administré par voie sous-cutanée en doses uniques d'au plus 250 mg/kg chez des rats et d'au plus 100 mg/kg chez des chiens n'a pas causé la mort; cependant, une réaction inflammatoire notable au point d'injection, ou en position ventrale par rapport à celui-ci, est survenue chez les deux espèces. Une hémorragie sous-cutanée, un œdème, une nécrose focale (touchant le tissu adipeux, le muscle ou parfois des vaisseaux sanguins ou des fibres nerveuses) et une thrombose ont été observés chez les rats et les chiens. Des ulcérations de même qu'une hyperplasie de l'épithélium ont aussi été notées chez les rats. La gravité des réactions locales a limité l'administration sous-cutanée d'acide déoxycholique à 50 mg/mL (à 1 mL/kg) chez les rats et à 20 mg/mL (à 1 mL/kg) chez les chiens à un point d'injection. Les réactions au point d'injection ont diminué avec le temps; une inflammation chronique (chien) et une fibrose (rat et chien) ont été observées 56 jours après l'administration des doses.

Toxicité de doses répétées

L'acide déoxycholique a été injecté par voie sous-cutanée à des doses de 5 à 50 mg/kg (de 5 à 100 mg/mL) une fois par semaine pendant 4 semaines (rat et chien) ou toutes les 2 semaines pendant au plus 6 mois (rat) ou 9 mois (chien). Des doses (0,5 ou 1 mL/kg) ont été administrées en alternance à 2 points d'injection chez les rats, ou en alternance dans 2 ensembles de 4 points d'injection chacun chez les chiens. Les principaux signes de toxicité décelés chez les deux espèces se sont limités au point d'injection et au tissu avoisinant, ce qui concordait avec une réaction inflammatoire locale à toutes les doses évaluées. Une douleur transitoire au point d'injection, un érythème et un œdème minimes ou légers et une enflure localisée ont été observés et, à de fortes doses (50 mg/kg chez les rats et ≥ 10 mg/kg chez les chiens), ont été associés à des élévations réversibles des taux de neutrophiles, de leucocytes et/ou de monocytes circulants en réponse à l'inflammation locale. Sur le plan histologique, les lésions au point d'injection liées à l'acide déoxycholique ont évolué d'une inflammation aiguë-subaiguë avec œdème, hémorragie et nécrose vers une inflammation subaiguë-chronique avec nécrose et hémorragie de degrés moindres et fibroplasie et/ou fibrose, puis vers une phase de rétablissement avec fibrose mature et peu ou pas d'infiltration de cellules inflammatoires à la fin de la période de récupération de 4 semaines.

Dans toutes les études sur des doses répétées, l'acide déoxycholique administré par voie sous-cutanée a été bien toléré dans l'ensemble de l'organisme. Aucun signe évident de toxicité générale n'a été observé lorsque l'acide déoxycholique a été injecté par voie sous-cutanée à des rats pendant au plus 6 mois à des doses ≤ 50 mg/kg (jusqu'à 5 fois la dose clinique de 100 mg, basée sur la comparaison à la dose exprimée en mg/m²) et à des chiens pendant au plus 9 mois à des doses ≤ 25 mg/kg (jusqu'à 8 fois la dose clinique de 100 mg, basée sur la comparaison à la dose exprimée en mg/m²). À la fin de l'administration des doses dans l'étude à long terme de 9 mois chez les chiens (total de 20 doses), une embolie lipidique dans les glomérules rénaux a été découverte chez un seul mâle à la forte dose de 50 mg/kg (16 fois la dose clinique de 100 mg, basée sur la comparaison à la dose exprimée en mg/m²).

Carcinogénèse

Il n'y a pas eu d'études à long terme visant à évaluer le potentiel carcinogène de BELKYRA.

Mutagenèse

L'acide déoxycholique a été non génotoxique dans une série d'épreuves *in vitro* (test de la mutation inverse microbienne et test des aberrations chromosomiques) et *in vivo* (test du micronoyau).

Toxicité pour la reproduction

L'acide déoxycholique n'a pas eu d'incidence sur la fertilité des mâles et des femelles ni sur le premier stade du développement embryonnaire chez les rats lorsqu'il a été administré à des doses sous-cutanées allant jusqu'à 50 mg/kg (jusqu'à 5 fois la dose clinique de 100 mg, basée sur la comparaison à la dose exprimée en mg/m²) 1 fois par semaine avant la cohabitation et pendant la période d'accouplement et d'implantation.

Au cours des études sur le développement embryofœtal, l'acide déoxycholique a été administré par voie sous-cutanée à des rates et à des lapines gravides tous les 3 jours durant l'organogénèse. Aucun effet indésirable sur le développement embryofœtal n'a été observé chez les rats à la plus forte dose évaluée (50 mg/kg), laquelle correspond à 5 fois la dose clinique de 100 mg basée sur la comparaison à la dose exprimée en mg/m². Chez les lapins, les effets observés ont été une absence de lobe moyen du poumon à toutes les doses (10, 20 et

30 mg/kg) et des variations squelettiques (ossification irrégulière du crâne) aux doses de 20 mg/kg ou plus. Ces effets sur le développement sont survenus en présence de toxicité maternelle (irritation locale, gain pondéral réduit et consommation moindre de nourriture). Les doses sans effet nocif observé sur la mère et sur le développement étaient inférieures à 10 mg/kg (< 2 fois la dose clinique de 100 mg, basée sur la comparaison à la dose exprimée en mg/m²) chez les lapins.

L'acide déoxycholique administré par voie sous-cutanée à des doses allant jusqu'à 50 mg/kg (5 fois la dose clinique de 100 mg, basée sur la comparaison à la dose exprimée en mg/m²) à des rates gravides 3 fois par semaine entre le 7^e jour de gestation et le 20^e jour de lactation n'a pas nui à l'embryon en développement ni perturbé la croissance et le développement de la progéniture.

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

BELKYRA^{MC} **Acide déoxycholique pour injection**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre BELKYRA et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de BELKYRA.

Pourquoi BELKYRA est-il utilisé?

BELKYRA est un médicament injectable vendu sur ordonnance qui est utilisé chez les adultes pour améliorer l'apparence et le profil de quantités modérées à importantes de graisse sous le menton. BELKYRA ne doit être utilisé que dans une région précise sous le menton, et nulle part ailleurs sur le corps. BELKYRA doit être administré seulement par un professionnel de la santé qui a reçu une formation spéciale sur l'utilisation du produit.

Comment BELKYRA agit-il?

BELKYRA contient une substance active appelée acide déoxycholique. Produit naturellement par l'organisme, l'acide déoxycholique aide à digérer les graisses. BELKYRA détruit les cellules graisseuses lorsqu'on l'injecte dans le gras situé sous le menton.

Quels sont les ingrédients de BELKYRA?

Ingrédient médicinaux: acide déoxycholique.

Ingrédients non médicinaux: acide chlorhydrique, alcool benzylique (agent de conservation), chlorure de sodium, eau pour injection, hydroxyde de sodium, phosphate dibasique de sodium.

BELKYRA est offert sous les formes posologiques qui suivent :

Solution à 10 mg/mL pour injection.

Ne prenez pas BELKYRA si:

- vous êtes allergique à l'acide déoxycholique ou à l'un des ingrédients non médicinaux de la préparation;
- vous avez une infection dans le menton ou la région du cou où le produit sera injecté.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre BELKYRA, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment

- si vous avez eu, ou prévoyez avoir, une chirurgie plastique au visage, au cou ou au menton, ou si vous avez subi d'autres traitements d'esthétique tels qu'une liposuction ou une

administration de neurotoxines (médicaments parfois utilisés dans le cou à des fins esthétiques, par exemple contre les rides, ou pour d'autres raisons médicales) dans ces régions;

- si vous avez, ou avez eu, des troubles médicaux dans ou sur le cou, ou près du cou;
- si vous avez de la difficulté à avaler;
- si vous êtes enceinte ou prévoyez devenir enceinte, car on ignore si BELKYRA peut être nocif pour un enfant à naître;
- si vous allaitez ou prévoyez allaiter, car BELKYRA pourrait passer dans le lait maternel;
- si vous avez une rougeur, une enflure, une douleur ou des masses dures dans la région sous le menton;
- si vous avez des troubles médicaux (notamment une hypertension [« haute pression »], des problèmes cardiaques, des troubles de la coagulation ou de la circulation, un diabète, un lupus, une immunodéficience ou un système immunitaire affaibli, des problèmes de rein, des problèmes de foie ou des problèmes de thyroïde);
- si votre peau est déjà devenue plus foncée ou plus pâle lorsque vous avez pris des médicaments;
- si vous prenez des corticostéroïdes pour traiter une douleur et une enflure des articulations;
- si vous avez moins de 18 ans ou plus de 65 ans.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Comment prendre BELKYRA :

Votre professionnel de la santé injectera BELKYRA dans la zone de traitement sous votre menton. Les séances de traitement seront planifiées à des intervalles d'au moins 1 mois jusqu'à l'obtention de résultats ou l'atteinte du nombre maximal de 6 traitements. Votre professionnel de la santé déterminera le nombre de traitements dont vous avez besoin.

Dose habituelle :

Votre professionnel de la santé injectera de petites quantités de BELKYRA dans différents endroits de votre zone de traitement. Votre professionnel de la santé déterminera le nombre d'injections dont vous avez besoin, selon la quantité de graisse présente sous votre menton. Vous recevrez de multiples injections par séance de traitement. Le nombre total d'injections et de séances de traitement nécessaires à l'obtention d'une réponse satisfaisante dépend de chaque personne.

Surdosage :

Si vous croyez avoir pris trop de <Marque nominative>, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.
--

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à BELKYRA?

Après avoir reçu BELKYRA, vous pourriez ressentir d'autres effets secondaires que ceux qui figurent sur cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé. Consultez également la section intitulée Mises en garde et précautions.

Vous pourriez éprouver une douleur pendant l'injection. La douleur pourrait durer plusieurs jours après le traitement. Dans la zone de traitement, les autres effets secondaires suivants sont aussi possibles : perte de cheveux, ecchymoses, enflure, engourdissement, rougeur, picotements ou démangeaisons et sensation de chaleur. La zone de traitement au complet ou de plus petites portions de la zone de traitement pourraient vous sembler dures. Certains patients se sont plaints de maux de tête après avoir reçu le traitement.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de recevoir le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
TRÈS COURANT			
Ecchymose au point d'injection	✓		
COURANT			
Lésions nerveuses (symptômes comme un sourire inégal après le traitement)		✓	
Difficulté à avaler		✓	
Pression artérielle basse immédiatement après le traitement (symptômes tels qu'étourdissements, évanouissement et sensation de tête légère)		✓	
Pression artérielle élevée (symptômes tels que maux de tête, troubles visuels et battements de cœur irréguliers)		✓	
RARE			
Lésion ouverte dans la zone de traitement		✓	
Problèmes au point d'injection tels que plaies ouvertes (ulcères), dommages et mort des tissus (nécrose) autour du point d'injection, réaction allergique (hypersensibilité) et pertes de sang excessives (hémorragies au point d'injection)		✓	

En cas de symptôme ou de malaise pénible non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé :

- en consultant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produitssante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur la façon de faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur ou
- en téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

BELKYRA doit être conservé à une température se situant entre 15 et 30 °C.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de BELKYRA :

- communiquez avec votre professionnel de la santé;
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le [site Web de Santé Canada](http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php) (<http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php>), le site Web du fabricant (www.mybelkyra.ca), ou en téléphonant le 1-800-668-6424.

Le présent dépliant a été rédigé par Kythera Biopharmaceuticals, Inc., une société affiliée à Allergan.

Dernière révision : 23 janvier 2020