

MONOGRAPHIE  
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

**PrBELKYRA®**

Acide déoxycholique pour injection  
Solution à 10 mg/mL, injection sous-cutanée  
Médicament cytolytique

Corporation AbbVie  
8401, route Transcanadienne  
Saint-Laurent (Québec) H4S 1Z1

Date d'autorisation initiale :  
24 juillet 2015

Date de révision :  
25 mai 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 272776

## MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, <a href="#">Appareil cutané</a>	2023-05
--	---------

### TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE</b> .....	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>4</b>
4.1 Considérations posologiques .....	4
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique .....	5
4.4 Administration .....	5
4.5 Dose omise .....	7
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>7</b>
<b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</b> .....	<b>8</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>8</b>
7.1 Populations particulières .....	11
7.1.1 Femmes enceintes .....	11
7.1.2 Femmes qui allaitent.....	11
7.1.3 Enfants.....	11
7.1.4 Personnes âgées .....	11
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>11</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	11
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques .....	12
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques ...	13
8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives .....	13

8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation .....	13
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....</b>	<b>14</b>
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses .....	14
9.3	Interactions médicament-comportement .....	14
9.4	Interactions médicament-médicament .....	14
9.5	Interactions médicament-aliment .....	14
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	14
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire .....	14
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>14</b>
10.1	Mode d'action .....	14
10.2	Pharmacodynamie .....	14
10.3	Pharmacocinétique .....	15
<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT .....</b>	<b>17</b>
<b>12</b>	<b>PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT .....</b>	<b>17</b>
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>		<b>18</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>18</b>
<b>14</b>	<b>ÉTUDES CLINIQUES.....</b>	<b>18</b>
14.1	Études cliniques par indication.....	18
	Amélioration de l'apparence de la graisse sous-mentonnière.....	18
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE .....</b>	<b>20</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>21</b>
<b>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....</b>		<b>24</b>

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS 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**

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

#### **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 l'acide déoxycholique, à l'un des ingrédients de la préparation, y compris les ingrédients non médicinaux, ou à l'un des composants du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#);
- en présence d'infection dans la zone de traitement.

### **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

#### **4.1 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 la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) de la monographie;
  - d'un choix correct du nombre et des emplacements pour les injections;

- 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.

#### 4.2 Posologie recommandée et ajustement 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.

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants.

#### 4.4 Administration

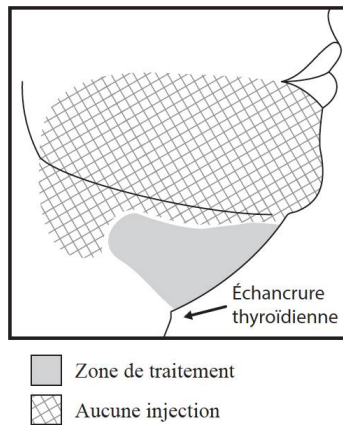
BELKYRA est offert en flacons à usage unique prêts à l'emploi contenant chacun 2 mL d'une solution à 10 mg/mL, et doit être clair, incolore et exempt de particules. Avant l'administration, vérifier chaque flacon pour confirmer l'absence de fuite, et inspecter visuellement BELKYRA pour s'assurer qu'il 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 la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) de la monographie. **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) :

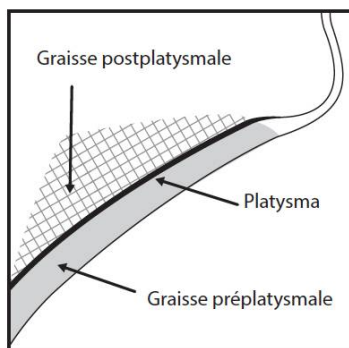
- Ne pas injecter BELKYRA au-dessus du bord inférieur de la mandibule.
- Ne pas injecter BELKYRA dans une région définie par une ligne de 1 à 1,5 cm sous le bord inférieur (de l'angle de la mandibule au menton).
- Injecter BELKYRA uniquement dans la zone cible de traitement de la graisse sous-mentonnière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

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



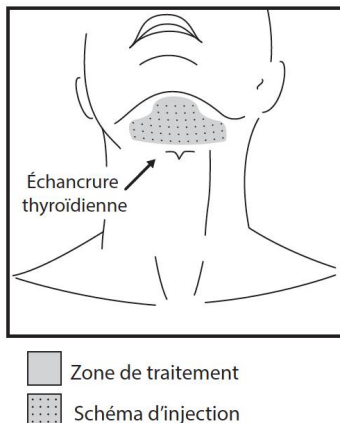
Palper la région sous-mentonnière pour repérer la graisse sous-cutanée entre le derme et le platysma (graisse préplatysmale) aux points d'injection appropriés (Figure 2).

**Figure 2 – Vue sagittale de la région platysmale**



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 cm<sup>2</sup> 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-mentonnière 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 préplatysmale sous-jacente. Éviter d'injecter BELKYRA dans la graisse postplatysmale (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-mentonnière du patient pour vérifier s'il y a une quantité suffisante de graisse sous-mentonnière. 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.

#### **4.5 Dose omise**

Le nombre de séances de traitement nécessaires à l'obtention d'une réponse satisfaisante varie d'un patient à l'autre. Un nombre maximal de 6 traitements peut être administré; si le patient manque un traitement, le traitement peut être repris à tout moment à condition qu'il soit administré à un intervalle d'au moins 1 mois. Voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#).

## **5 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, communiquer avec le centre antipoison de la région.

## 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

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

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 est offert en flacon à usage unique de 2 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 1-888-704-8271.

## 7 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. Des réactions au point d'injection peuvent survenir. Voir la section [Appareil cutané](#) dans 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

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.

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 la section [Système nerveux](#) dans 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS;



- 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 [4 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 [10.2 Pharmacodynamie](#). 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 [8 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 et 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.

## **Système sanguin et lymphatique**

### *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.

### **Fonctions hépatique, biliaire et 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.

### **Fonction rénale**

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.

### **Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes**

On ne dispose d'aucune donnée chez l'humain. Pour consulter les données chez l'animal, voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

### **Appareil cutané**

Des cas d'ulcération et de nécrose au point d'injection ont été rapportés à la suite de l'administration de BELKYRA. 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. Des cas d'infection au point d'injection ont été signalés pendant la période qui a suivi la commercialisation de BELKYRA, dont certains cas notamment de cellulite et d'abcès ayant nécessité d'autres traitements médicaux, comme un débridement, une antibiothérapie par voie intraveineuse ainsi qu'une incision et un drainage. Il faut conseiller aux patients d'obtenir des soins médicaux sans tarder s'ils présentent des signes ou des symptômes de cellulite ou un abcès. Il ne faut pas administrer BELKYRA dans la zone atteinte avant la résolution complète de l'effet indésirable.

BELKYRA ne doit pas être administré en présence d'inflammation ou d'induration au(x) point(s) d'injection proposé(s). Ne pas administrer BELKYRA dans la zone atteinte avant que la réaction indésirable n'ait complètement disparu. Voir la section [Généralités](#) dans 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

Des cas d'alopécie au point d'injection ont été signalés à la suite de l'administration de BELKYRA. Le début et la durée de cette réaction indésirable, qui est susceptible de persister, peuvent varier d'une personne à l'autre.

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

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 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 [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

Le degré d'exposition lors de la grossesse au cours des études cliniques :

Aucune expérience.

### **7.1.2 Femmes qui allaitent**

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.

### **7.1.3 Enfants**

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

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.

### **7.1.4 Personnes âgées**

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 la section correspondante dans [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#).

## **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

### **8.1 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.

## 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

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/m<sup>2</sup> 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 2 – Effets indésirables du médicament signalés chez 2 % ou plus des sujets traités par BELKYRA<sup>a</sup>**

	<b>BELKYRA (N = 513) n (%)</b>	<b>Placebo (N = 506) n (%)</b>
<b>Troubles gastro-intestinales</b>		
Nausées	12 (2 %)	3 (1 %)
Dysphagie	10 (2 %)	1 (< 1 %)
<b>Troubles généraux et atteintes au site d'administration</b>		
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 %)

	<b>BELKYRA (N = 513) n (%)</b>	<b>Placebo (N = 506) n (%)</b>
Chaleur de la région traitée	22 (4 %)	8 (2 %)
Atteinte nerveuse <sup>b</sup>	20 (4 %)	1 (< 1 %)
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Céphalées	41 (8 %)	20 (4 %)
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>		
Douleur oropharyngée	15 (3 %)	7 (1 %)
<b>Troubles vasculaires</b>		
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.		

### 8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

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

**Troubles du système immunitaire** : lymphadénopathie

**Troubles du système nerveux** : dysgueusie, syncope/présyncope

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinales** : dysphonie

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

### 8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Sans objet.

### 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

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 atteintes au site d'administration** : alopecie au point d'injection chez les patients de sexe masculin, esthésie/hypoesthésie au point d'injection, ulcération au point d'injection et nécrose au point d'injection, ainsi que cicatrice au point d'injection (consécutive à une ulcération ou une nécrose cutanée et à la formation d'un tissu cicatriciel après l'injection), infection au point d'injection (dont certains cas notamment de cellulite et d'abcès)

**Troubles du système immunitaire** : réactions d'hypersensibilité, y compris démangeaisons, éruption cutanée et urticaire

**Lésions, empoisonnement et complications chirurgicales** : lésion vasculaire causée par une injection

intravasculaire accidentelle

**Troubles du système nerveux** : hypoesthésie buccale et paresthésie buccale

## **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses**

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.

### **9.3 Interactions médicament-comportement**

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

### **9.4 Interactions médicament-médicament**

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

### **9.5 Interactions médicament-aliment**

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

### **9.6 Interactions médicament-plante médicinale**

Les interactions avec les produits à base de plante médicinale n'ont pas été établies.

### **9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire**

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

## **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **10.1 Mode d'action**

BELKYRA est un médicament cytolytique qui, lorsqu'il est injecté dans un tissu, perturbe physiquement la membrane cellulaire.

### **10.2 Pharmacodynamie**

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/cm<sup>2</sup> par voie sous-cutanée) et suprathérapeutiques (200 mg, 25 × 8 mg/cm<sup>2</sup> 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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Élévation de la pression artérielle et hypertension](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#).

### 10.3 Pharmacocinétique

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.

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 3 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques de l'acide déoxycholique (moyenne ± écart-type) après une seule injection sous-cutanée dans la région sous-mentonnaire**

Dose (mg)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>b</sup> (h)	SSC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL)
Début (avant le traitement)	324 ± 182	12,0 (0; 24,0)	4854 ± 2339
100 <sup>a</sup> (n = 12)	1024 ± 304	0,3 (0,1; 1,1)	7896 ± 2269

Dose (mg)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>b</sup> (h)	SSC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL)
a BELKYRA a été administré en 50 injections de 2 mg/cm <sup>2</sup> espacées avec une grille à quadrillage de 1 cm <sup>2</sup> .			
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<sub>max</sub> moyennes) ont été atteintes à un t<sub>max</sub> médian de 18 minutes après l'injection, et les valeurs de C<sub>max</sub> moyennes ont été 3,2 fois supérieures aux valeurs de C<sub>max</sub> 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 (SSC<sub>0-24</sub>) a été 1,6 fois plus élevée que l'exposition au produit endogène. La SSC<sub>0-24</sub> 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 1β-hydroxy-déoxycholique et l'acide 3-déhydro-déoxycholique.

### Élimination :

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 SSC<sub>0-24</sub> 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.

## 11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver à la température ambiante (entre 15 et 30 °C). Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

La solution BELKYRA non utilisée doit être jetée conformément aux recommandations régissant l'élimination des déchets pharmaceutiques.

## 12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

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

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

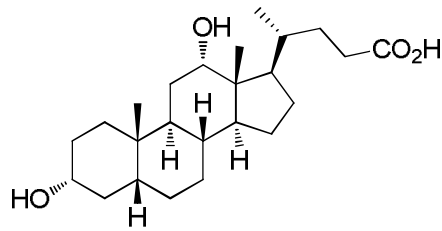
#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune : acide déoxycholique

Nom chimique : acide 3 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -dihydroxy-5 $\beta$ -cholan-24-oïque

Formule moléculaire et masse moléculaire : C<sub>24</sub>H<sub>40</sub>O<sub>4</sub> et 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.

### 14 ÉTUDES CLINIQUES

#### 14.1 Études cliniques par indication

##### Amélioration de l'apparence de la graisse sous-mentonnière

Tableau 4 – Résumé des données démographiques dans les études cliniques sur l'amélioration de l'apparence de la graisse sous-mentonnière

N <sup>o</sup> d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
1	Phase III, multicentrique, répartition aléatoire, double insu, 2 groupes, contrôle par placebo	Injections sous-cutanées de BELKYRA, 2 mg/cm <sup>2</sup> 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 %)

N° d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
2	Phase III, multicentrique, répartition aléatoire, double insu, 2 groupes, contrôle par placebo	Injections sous-cutanées de BELKYRA, 2 mg/cm <sup>2</sup> 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 %)

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/m<sup>2</sup>) 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/cm<sup>2</sup>. 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/m<sup>2</sup>. 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.

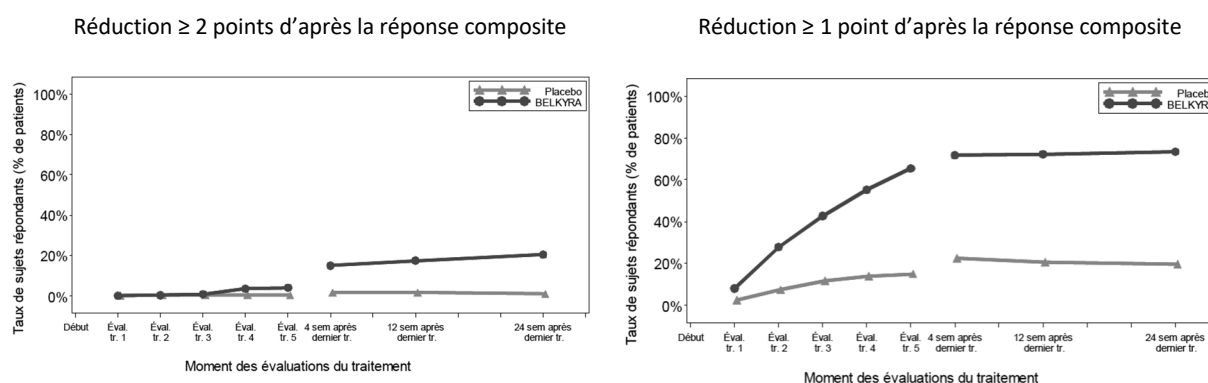
Les principaux critères d'évaluation conjoints de l'efficacité étaient des réductions d'au moins 1 point et d'au moins 2 points des scores composites pour la convexité ou la rondeur de la graisse sous-mentonnaire attribués par le clinicien et par le patient (amélioration concomitante signalée par le 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).

## Résultats des études

**Tableau 5 – Résultats des études 1 et 2 sur l’amélioration de l’apparence de la graisse sous-mentonnaire**

Paramètre(s) d'évaluation principal(aux)	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 dans les études 1 et 2 sur l’amélioration de l’apparence de la graisse sous-mentonnaire**



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<sup>e</sup> semaine.

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 5). 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<sup>e</sup> 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.

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n’est requise pour ce produit pharmaceutique.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### 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 CL<sub>50</sub> (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 cytolysse.

Chez des rats Zucker obèses, l'injection sous-cutanée d'acide déoxycholique dans les coussins adipeux latéraux caudaux a induit la cytolysse 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.

### Toxicologie générale :

#### 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  $\geq 10$  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  $\leq 50$  mg/kg (jusqu'à 5 fois la dose clinique de 100 mg, basée sur la comparaison à la dose exprimée en  $\text{mg}/\text{m}^2$ ) et à des chiens pendant au plus 9 mois à des doses  $\leq 25$  mg/kg (jusqu'à 8 fois la dose clinique de 100 mg, basée sur la comparaison à la dose exprimée en  $\text{mg}/\text{m}^2$ ). 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  $\text{mg}/\text{m}^2$ ).

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

**Génotoxicité** : 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).

**Toxicologie pour la reproduction et le développement** : 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  $\text{mg}/\text{m}^2$ ) 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'organogenèse. 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  $\text{mg}/\text{m}^2$ . 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  $\text{mg}/\text{m}^2$ ) 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/m<sup>2</sup>) à des rates gravides 3 fois par semaine entre le 7<sup>e</sup> jour de gestation et le 20<sup>e</sup> jour de lactation n'a pas nui à l'embryon en développement ni perturbé la croissance et le développement de la progéniture.

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

Pr **BELKYRA**®

#### Acide déoxycholique pour injection

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à utiliser **BELKYRA** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **BELKYRA** sont disponibles.

#### Pourquoi utilise-t-on BELKYRA ?

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?

Ingrédients médicinaux : acide déoxycholique.

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

#### BELKYRA se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Solution à 10 mg/mL pour injection.

#### N'utilisez pas BELKYRA dans les cas suivants :

- 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 ou de recevoir BELKYRA, afin d'aider à éviter les effets secondaires et d'assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états 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.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.**

#### **Autres mises en garde**

#### **Problèmes au point d'injection**

BELKYRA peut causer des **problèmes au point d'injection** tels que plaies ouvertes (ulcères), dommages et mort des tissus (nécrose), réaction allergique (hypersensibilité), pertes de sang excessives (hémorragies) et infections pouvant nécessiter un traitement médical ou chirurgical. Votre professionnel de la santé pourrait devoir traiter ces problèmes. Voir le tableau « Effets secondaires graves et mesures à prendre » ci-dessous pour obtenir de plus amples renseignements sur ces effets et d'autres effets secondaires graves.

#### **Comment BELKYRA s'administre-t-il?**

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.

#### **Surdose :**

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris ou reçu une trop grande quantité de BELKYRA, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

**Dose omise :**

Si vous manquez un traitement, vous pouvez reprendre le traitement en tout temps s'il y a un intervalle d'au moins 1 mois entre chaque traitement. Votre professionnel de la santé déterminera à quel moment vous pourrez reprendre le traitement.

**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 de la monographie.

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 changements de la couleur de la peau, de maux de tête et (ou) de nausées après avoir reçu le traitement. Vous pourriez présenter une cicatrice au point d'injection après avoir reçu le traitement.

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
<b>Symptôme ou effet</b>	<b>Consultez votre professionnel de la santé.</b>		<b>Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux</b>
	<b>Dans les cas sévères seulement</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
<b>TRÈS FRÉQUENT</b>			
Ecchymose au point d'injection	✓		
<b>FRÉQUENT</b>			
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)		✓	
<b>RARE</b>			
Lésion ouverte dans la zone de traitement		✓	
Problèmes au point d'injection : <ul style="list-style-type: none"> <li>• plaies ouvertes (ulcères), dommages et mort des tissus</li> </ul>		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
(nécrose) autour du point d'injection <ul style="list-style-type: none"> <li>réaction allergique (hypersensibilité)</li> <li>pertes de sang excessives (hémorragies au point d'injection)</li> <li>infection au point d'injection, y compris une cellulite et un abcès : zone de la peau rouge et enflée qui est chaude et sensible au toucher</li> </ul>			

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

#### Conservation :

BELKYRA doit être conservé à la température ambiante (entre 15 et 30 °C).

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

#### Pour en savoir plus sur BELKYRA :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant [www.abbvie.ca](http://www.abbvie.ca), ou peut être obtenu en composant le 1-888-704-8271.

Le présent feuillet a été rédigé par Corporation AbbVie.

Dernière révision le 25 mai 2023

© 2023 AbbVie. Tous droits réservés.

BELKYRA et son identité graphique sont des marques de commerce d'Allergan Sales, LLC, une société d'AbbVie, utilisées sous licence par Corporation AbbVie.