

Monographie de produit
Avec Renseignements destinés aux patient·e·s

PrSIGNIFOR®

(pasiréotide pour injection)

Solution

Pour utilisation par voie sous-cutanée

0,3 mg/ml, 0,6 mg/ml et 0,9 mg/ml

Pasiréotide, analogue de la somatostatine synthétique

Recordati Rare Diseases Canada Inc.
Toronto, Ontario, Canada M4N 3N1

Date d'approbation :
2025-05-20

Numéro de contrôle : 293622

PrSIGNIFOR est une marque de commerce enregistrée.

Modifications apportées récemment à la monographie

7. Mises en garde et précautions, Appareil digestif	2025-05
---	---------

Table des matières

Certaines sections ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas indiquées.

Modifications apportées récemment à la monographie	2
Table des matières	2
Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé	4
1 Indications	4
1.1 Pédiatrie	4
1.2 Gériatrie.....	4
2 Contre-indications.....	4
3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes	5
4 Posologie et administration	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	5
4.4 Administration	6
4.5 Dose oubliée	7
5 Surdose	7
6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement.....	7
7 Mises en garde et précautions	7
Appareil cardiovasculaire	7
Conduite et utilisation de machines	8
Système endocrinien et métabolisme	8
Appareil digestif	10
Système sanguin et lymphatique	10
Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique	10
Surveillance et examens de laboratoire	11
Fonction rénale	12
Santé reproductive	13
7.1 Populations particulières	13
7.1.1 Grossesse.....	13
7.1.2 Allaitement	13

7.1.3 Enfants et adolescents.....	13
7.1.4. Personnes âgées	13
8 Effets indésirables	13
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	13
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques	14
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques.....	17
8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives.....	18
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation	19
9 Interactions médicamenteuses.....	20
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	20
9.3 Interactions médicament-comportement.....	20
9.4 Interactions médicament-médicament.....	20
9.5 Interactions médicament-aliment.....	22
9.6 Interactions médicament-plante médicinale	22
9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire	22
10 Pharmacologie clinique.....	22
10.1 Mode d'action.....	22
10.2 Pharmacodynamie.....	23
10.3 Pharmacocinétique.....	26
11. Conservation, stabilité et mise au rebut.....	29
12 Particularités de manipulation du produit	29
Partie 2 : Renseignements scientifiques	31
13. Renseignements pharmaceutiques	31
14 Études cliniques	32
14.1 Études cliniques par indication.....	32
15 Microbiologie	35
16 Toxicologie non clinique.....	35
Renseignements destinés aux patient·e·s.....	38

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

1 Indications

SIGNIFOR (pasiréotide) est indiqué pour :

- le traitement des patients adultes atteints de la maladie de Cushing pour lesquels la chirurgie n'est pas une option ou en cas d'échec de la chirurgie, aussi longtemps qu'un bienfait clinique ou qu'une normalisation du taux de cortisol libre urinaire (CLU) (ou une diminution > 50 % du taux de CLU) sont obtenus.

Le traitement par SIGNIFOR doit être prescrit et surveillé par un médecin qualifié. Pour recevoir SIGNIFOR, les patients doivent être inscrits dans le programme d'accès spécial à SIGNIFOR.

1.1 Pédiatrie

Pédiatrie (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Gériatrie

Gériatrie (≥ 65 ans) : Les données concernant les patients atteints de la maladie de Cushing âgés de plus de 65 ans sont trop limitées pour permettre de déterminer si ces patients répondent différent des sujets plus jeunes.

2 Contre-indications

SIGNIFOR (pasiréotide) est contre indiqué :

- Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (classe B ou C de Child-Pugh).
- Chez les patients présentant un diabète non contrôlé (taux d'HbA_{1c} ≥ 8 % malgré un traitement antidiabétique).
- Chez les patients présentant les pathologies cardiovasculaires suivantes :
 - o insuffisance cardiaque de classe III ou IV de la NYHA;
 - o choc cardiogénique;
 - bloc auriculo-ventriculaire (BAV) du deuxième ou troisième degré, bloc sino-auriculaire ou dysfonctionnement sinusal (sauf si le patient est porteur d'un stimulateur cardiaque fonctionnel);
 - o bradycardie sévère;
 - o syndrome du QT long congénital ou intervalle QT ≥ 500 ms avant le début du traitement).
- Chez les patients hypersensibles au pasiréotide ou à tout ingrédient de la formulation, notamment tout ingrédient non médicinal ou composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6. Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement](#).

3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes

RISQUE D'HÉPATOTOXICITÉ

- Des augmentations des transaminases hépatiques sont observées fréquemment avec le pasiréotide (voir [2. Contre-indications](#), [7. Mises en garde et précautions – Surveillance et examens de laboratoire](#), [8. Effets indésirables](#)).
- Quatre cas (trois chez des volontaires sains et un cas chez un patient atteint de la maladie de Cushing) répondant aux critères de la loi de Hy ont été signalés au cours des études cliniques (voir [7. Mises en garde et précautions](#), [8. Effets indésirables](#)).

RISQUE D'ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES (EI) CARDIOVASCULAIRES

- Le pasiréotide peut provoquer une bradycardie et un bloc auriculo-ventriculaire (voir [2. Contre-indications](#), [7. Mises en garde et précautions](#), [8. Effets indésirables](#), [10. Pharmacologie clinique](#)).
- Le pasiréotide entraîne un allongement de l'intervalle QTc à l'ECG (voir [2. Contre-indications](#), [7. Mises en garde et précautions](#), [10. Pharmacologie clinique](#)).

RISQUE D'HYPERGLYCÉMIE

- Des cas fréquents de modifications importantes de la glycémie ont été observés chez des volontaires sains et chez des patients atteints de la maladie de Cushing recevant le pasiréotide (voir [8. Effets indésirables](#), [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#)).

4 Posologie et administration

4.1 Considérations posologiques

Avant le début du traitement par SIGNIFOR, les examens initiaux suivants doivent être réalisés (voir [7. Mises en garde et précautions](#)) :

- mesure de la glycémie à jeun;
- dosage de l'Hémoglobine A_{1c};
- bilan hépatique;
- électrocardiogramme;
- échographie de la vésicule biliaire.

SIGNIFOR est contre indiqué chez les patients présentant un diabète non contrôlé (voir [2. Contre-indications](#)).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose initiale recommandée de SIGNIFOR est de 0,6 mg, administrée en injection sous-cutanée (SC) deux fois par jour. La réponse au traitement (normalisation ou diminution > 50 % du taux de cortisol libre urinaire [CLU] et/ou amélioration des signes ou symptômes de la maladie) doit être évaluée et les patients doivent continuer à recevoir le traitement par SIGNIFOR aussi longtemps qu'un bienfait est obtenu. La réduction maximale du taux de CLU est généralement observée après deux mois de

traitement. Une augmentation de la dose à 0,9 mg peut être envisagée en fonction de la réponse au traitement dans la mesure où la dose de 0,6 mg est bien tolérée par le patient. L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients qui n'ont pas tiré de bienfait clinique de SIGNIFOR après deux mois de traitement. Une réduction de dose personnalisée peut être envisagée chez les patients présentant une réponse stable.

La prise en charge d'effets indésirables suspectés peut nécessiter une réduction de la dose de SIGNIFOR. La dose peut être diminuée, temporairement ou définitivement, par paliers de 0,3 mg. L'efficacité doit être étroitement surveillée car les données concernant l'utilisation de la dose de 0,3 mg sont limitées.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients présentant une insuffisance rénale. Dans une étude clinique avec administration d'une dose unique de 900 mcg de pasiréotide par voie sous-cutanée, des augmentations des taux d'amylase, de lipase et d'acide urique de grades 3 et 4 et des diminutions du taux d'hémoglobine de grade 3 ont été observées chez des patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou d'insuffisance rénale terminale (IRT). SIGNIFOR doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou une IRT (voir [7. Mises en garde et précautions – Fonction rénale, Surveillance et examens de laboratoire, 10. Pharmacologie clinique](#)).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh). SIGNIFOR est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (classe B ou C de Child-Pugh) (voir [2. Contre-indications, 7. Mises en garde et précautions](#)).

Enfants et adolescents (< 18 ans)

SIGNIFOR ne doit pas être utilisé chez les enfants et adolescents atteints de la maladie de Cushing (voir [1. Indications et 7.1.3 Enfants et adolescents](#)).

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Les données concernant l'utilisation de SIGNIFOR chez les patients âgés de 65 ans et plus sont limitées. En général, la dose chez les patients âgés doit être sélectionnée avec précaution, en raison de la fréquence plus élevée de diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque et de maladies concomitantes ou d'autres traitements.

4.4 Administration

SIGNIFOR doit être administré par voie sous-cutanée en auto-injection par le patient. Un professionnel de la santé doit expliquer au patient comment injecter SIGNIFOR par voie sous-cutanée. L'utilisation du même site pour deux injections consécutives n'est pas recommandée. Les sites présentant des signes d'inflammation ou d'irritation doivent être évités. Les sites préférables pour les injections sous-cutanées sont le haut des cuisses et l'abdomen (à l'exception du nombril et de la taille). Ne pas utiliser le médicament si la solution contient des particules ou présente une coloration anormale.

4.5 Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose de SIGNIFOR, l'injection suivante doit être administrée au moment prévu. Le patient ne doit pas doubler la dose pour compenser une dose oubliée.

5 Surdose

Des doses allant jusqu'à 2,1 mg deux fois par jour ont été administrées chez des volontaires sains; les effets indésirables observés comprenaient une diarrhée et un allongement de l'intervalle QT.

En cas de surdose, il est recommandé d'instaurer un traitement symptomatique approprié en fonction de l'état clinique du patient, jusqu'à la disparition des symptômes. Une surveillance par électrocardiogramme est recommandée.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Tableau 1 – Formes posologiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme posologique/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Sous-cutanée (SC)	Chaque ampoule de 1 ml contient : solution, 0,3 mg, 0,6 mg, 0,9 mg	Mannitol, hydroxyde de sodium, acide tartrique, eau pour injection

SIGNIFOR (pasiréotide pour injection) est disponible en trois dosages. Chaque ampoule de 1 ml contient :

- SIGNIFOR 0,3 mg – 0,3 mg de pasiréotide (sous forme de diaspartate de pasiréotide).
- SIGNIFOR 0,6 mg – 0,6 mg de pasiréotide (sous forme de diaspartate de pasiréotide).
- SIGNIFOR 0,9 mg – 0,9 mg de pasiréotide (sous forme de diaspartate de pasiréotide).

SIGNIFOR est disponible en boîtes contenant 6 ou 60 ampoules.

7 Mises en garde et précautions

Appareil cardiovasculaire

Bradycardie et allongement de l'intervalle PR : Le pasiréotide entraîne une diminution de la fréquence cardiaque et un allongement de l'intervalle PR (voir [10.2 Pharmacodynamie – Électrophysiologie cardiaque](#)). Une surveillance étroite des patients ayant une fréquence cardiaque faible (< 60 battements par minute) avant le début du traitement, des antécédents de syncope ou d'arythmies, de cardiopathie ischémique ou d'insuffisance cardiaque congestive est recommandée. L'utilisation concomitante de médicaments induisant une diminution de la fréquence cardiaque, un

allongement de l'intervalle PR et/ou de l'intervalle QTc doit être évitée dans la mesure du possible pendant le traitement par SIGNIFOR (voir [9 Interactions médicamenteuses](#)).

Allongement de l'intervalle QTc : Le pasiréotide entraîne un allongement de l'intervalle QTc (voir [8. Effets indésirables](#), [10.2 Pharmacodynamie – Électrophysiologie cardiaque](#)). SIGNIFOR ne doit pas être utilisé chez les patients présentant un syndrome du QT long congénital (voir [2. Contre-indications](#)). SIGNIFOR doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant un risque élevé d'allongement de l'intervalle QT, incluant, mais sans s'y limiter, les facteurs suivants :

- allongement de l'intervalle QTc avant le début du traitement ou antécédents familiaux de mort cardiaque subite à un âge inférieur à 50 ans;
- cardiopathie non contrôlée ou sévère, incluant infarctus du myocarde récent, insuffisance cardiaque congestive, hypertrophie ventriculaire gauche, cardiomyopathie, angor instable ou bradycardie cliniquement importante, antécédents d'arythmies sévères ou tout autre facteur de risque de torsades de pointes;
- traitement par d'autres produits connus pour induire un allongement de l'intervalle QT, y compris les médicaments antiarythmiques (voir [9 Interactions médicamenteuses](#));
- diabète, en particulier s'il est accompagné d'une neuropathie autonome;
- hypokaliémie, hypocalcémie et/ou hypomagnésémie (voir [7. Mises en garde et précautions – Fonction rénale](#)).

Le sexe féminin et un âge de 65 ans et plus sont des facteurs de risque de torsades de pointes. La surveillance d'un effet sur l'intervalle QTc est conseillée. Il est recommandé de réaliser un ECG initial avant l'instauration du traitement par SIGNIFOR et selon les indications cliniques en fonction du tableau clinique par la suite.

L'utilisation concomitante de médicaments induisant un allongement de l'intervalle QTc doit être évitée pendant le traitement par SIGNIFOR (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)). En cas de prescription de médicaments entraînant un allongement de l'intervalle QTc, les professionnels de la santé doivent prendre en compte en concertation avec le patient la nature et les implications des modifications des paramètres ECG, les maladies et troubles sous-jacents considérés comme constituant des facteurs de risque, les interactions médicament-médicament établies et prédites, les symptômes évocateurs d'arythmies, les stratégies de gestion du risque et les autres renseignements pertinents pour l'utilisation du médicament.

Conduite et utilisation de machines

Les patients doivent être avertis qu'ils doivent faire preuve de prudence lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines, en particulier s'ils ressentent de la fatigue, des céphalées ou des sensations vertigineuses pendant le traitement par SIGNIFOR.

Système endocrinien et métabolisme

Hypocorticisme

Le traitement par SIGNIFOR induit un freinage rapide de la sécrétion de corticotrophine (ACTH) chez les patients atteints de la maladie de Cushing, ce qui peut entraîner une diminution du taux sanguin de cortisol et éventuellement un hypocorticisme ou une insuffisance surrénalienne transitoires. Des cas d'hypocorticisme ont été observés dans l'étude de phase III menée chez des patients atteints de la maladie de Cushing (voir [8. Effets indésirables](#)), en général au cours des deux premiers mois de

traitement. À l'exception d'un cas dans lequel le traitement a été arrêté, tous les autres cas ont pu être gérés par une réduction de la dose de SIGNIFOR et/ou l'ajout d'une corticothérapie à faible dose de courte durée.

Il est donc nécessaire de surveiller les patients et de les informer des signes et symptômes associés à l'hypocorticisme (p. ex. faiblesse, fatigue, anorexie, nausées, vomissements, hypotension, hyponatrémie ou hypoglycémie). En cas d'hypocorticisme confirmé, un traitement substitutif par corticoïde temporaire et/ou une réduction de la dose de SIGNIFOR ou l'interruption du traitement peuvent être nécessaires.

Hyperglycémie et diabète

SIGNIFOR ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de la maladie de Cushing dont la glycémie est mal contrôlée (taux d'HbA_{1c} ≥ 8 % sous traitement antidiabétique), car ils peuvent avoir un risque plus élevé d'hyperglycémie sévère et des complications associées (p. ex. acidocétose) (voir [2. Contre-indications](#)).

Dans l'étude pivot, une augmentation moyenne d'environ 1,5 % du taux d'HbA_{1c} par rapport à la valeur initiale est survenue en début de traitement et s'est maintenue pendant toute la durée de l'étude. Parmi les patients ayant un taux d'HbA_{1c} normal (≤ 6 %) lors de l'inclusion, 62 % étaient devenus prédiabétiques ou diabétiques au mois 6. L'effet de SIGNIFOR sur l'hyperglycémie était dépendant de la dose et plus important chez les patients qui présentaient un état prédiabétique ou un diabète installé lors de l'inclusion. Pendant l'étude, l'utilisation de médicaments antihyperglycémifiants a augmenté de 6,2 % à 22,8 % pour l'insuline, de 0,6 % à 9,3 % pour les glinides, de 1,9 % à 21,6 % pour les sulfamides et de 15,4 % à 43 % pour la metformine. Les patients présentant un diabète mal contrôlé (taux d'HbA_{1c} ≥ 8 %) étaient exclus de l'étude (voir [2. Contre-indications](#)).

Après l'instauration du traitement par SIGNIFOR, la glycémie doit être contrôlée une fois par semaine pendant les deux à trois premiers mois, puis au moins une fois par mois après qu'une dose stable de SIGNIFOR a été établie. Les contrôles hebdomadaires doivent être repris pendant deux à trois mois après une augmentation de la dose (voir [7. Mises en garde et précautions – Surveillance et examens de laboratoire](#)). Si l'hyperglycémie non contrôlée persiste malgré un traitement médical approprié, la dose de SIGNIFOR doit être réduite ou le traitement doit être arrêté.

Des cas d'acidocétose ont été observés après la commercialisation chez des patients traités par SIGNIFOR, y compris chez des patients non diabétiques ou qui n'avaient pas d'autres facteurs de risque sous-jacents. Dans certains cas, des facteurs de risque prédisposant à une acidocétose tels que maladie aiguë, infection, affections pancréatiques (p. ex. cancer du pancréas ou chirurgie pancréatique) et alcoolisme étaient présents. En cas d'apparition de signes et symptômes compatibles avec une acidose métabolique sévère, une acidocétose doit être recherchée quels que soient les antécédents de diabète, le traitement par SIGNIFOR doit être arrêté et le patient doit être étroitement surveillé.

Hormones hypophysaires

Les patients atteints d'une maladie de Cushing persistante ou récidivante peuvent présenter un déficit en une ou plusieurs hormones hypophysaires. L'action pharmacologique du pasiréotide simulant celle de la somatostatine, la possibilité d'inhibition de la sécrétion d'hormones hypophysaires autres que l'ACTH ne peut être exclue. Par conséquent, la fonction hypophysaire (p. ex. TSH/T₄ libre, GH/IGF-1) doit être contrôlée avant l'instauration du traitement par SIGNIFOR et à intervalles réguliers pendant le traitement en fonction du tableau clinique.

Appareil digestif

Stéatorrhée et malabsorption des graisses alimentaires

Des cas de stéatorrhée, de coloration anormale des selles et de selles molles d'apparition récente ont été observés chez des patients recevant des analogues de la somatostatine, y compris des médicaments contenant le pasiréotide. Les analogues de la somatostatine inhibent de façon réversible la sécrétion des enzymes pancréatiques et des acides biliaires, ce qui peut entraîner une malabsorption des graisses alimentaires et les symptômes s'ensuivant de stéatorrhée, selles molles, ballonnement abdominal et perte de poids. En cas d'apparition ou d'aggravation de ces symptômes chez des patients traités par SIGNIFOR, une insuffisance pancréatique exocrine éventuelle doit être recherchée et les patients doivent être traités en conséquence.

Système sanguin et lymphatique

L'innocuité de l'association de SIGNIFOR avec des anticoagulants n'a pas été établie. Les paramètres de la coagulation doivent être contrôlés à intervalles réguliers afin de détecter des modifications et la dose d'anticoagulant doit être ajustée en conséquence (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Fonction hépatique

Dans l'étude pivot, les pourcentages de patients présentant des variations des paramètres biochimiques hépatobiliaires allant de valeurs normales à élevées étaient : 30,8 % pour la gamma-glutamyltransférase (GGT), 24,4 % pour l'aspartate aminotransférase (AST), 32,1 % pour l'alanine aminotransférase (ALT) et 3,2 % pour la bilirubine totale. Huit patients (5,1 %) atteints de la maladie de Cushing ont présenté des augmentations de l'ALT ou de l'AST > 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN). Des augmentations simultanées de l'ALT ou de l'AST > 3 × LSN et de la bilirubine totale ≥ 2 × LSN, répondant à la définition de la loi de Hy, ont été observées au cours des 4 à 10 jours suivant le début de l'administration de SIGNIFOR chez trois volontaires sains et chez un patient atteint de la maladie de Cushing (voir [8. Effets indésirables](#)). Les cas sont survenus précocement et le patient atteint de la maladie de Cushing a développé un ictère. Les paramètres hépatiques se sont normalisés après l'arrêt de l'administration de SIGNIFOR.

Un contrôle de la fonction hépatique est recommandé avant le début du traitement par pasiréotide, une fois par semaine pendant un mois, toutes les deux semaines pendant trois mois, puis tous les trois mois pendant le traitement. Une surveillance étroite doit être reprise après toute augmentation de la dose (voir [7. Mises en garde et précautions – Surveillance et examens de laboratoire](#)).

Les patients qui présentent des augmentations des transaminases doivent être étroitement surveillés. En cas d'augmentation de l'ALT > 5 × LSN ou d'augmentation de l'ALT ou de l'AST > 3 × LSN accompagnée d'une augmentation de la bilirubine > 2 × LSN, ou d'apparition d'un ictère ou d'autres signes évocateurs d'une altération cliniquement importante de la fonction hépatique, arrêter le traitement par SIGNIFOR et rechercher la cause probable des anomalies. Si l'augmentation de l'ALT est supérieure à 3 × LSN mais inférieure à 5 × LSN, le dosage doit être effectué à nouveau dans les 48 heures. En cas de confirmation d'un taux < 5 × LSN, poursuivre les contrôles toutes les 48 heures. Si les valeurs augmentent à > 5 × LSN, arrêter le traitement par SIGNIFOR. Après l'arrêt du traitement par pasiréotide, les patients doivent être surveillés jusqu'à la normalisation. Le traitement ne doit pas être repris. L'utilisation concomitante de médicaments ayant un potentiel hépatotoxique pendant le traitement par SIGNIFOR doit se faire avec précaution.

Fonction biliaire

Des cas de lithiase biliaire (calculs biliaires) ont été observés fréquemment dans les études cliniques menées avec le pasiréotide (voir [8. Effets indésirables](#)). Des cas de lithiase biliaire entraînant des complications graves incluant cholécystite et cholangite, et ayant parfois nécessité une cholécystectomie, ont été observés après la commercialisation chez des patients traités par SIGNIFOR.

Il est donc recommandé de réaliser une échographie de la vésicule biliaire avant l'instauration du traitement par SIGNIFOR et à intervalles de 6 à 12 mois pendant le traitement. Chez les patients traités par SIGNIFOR, les calculs biliaires sont généralement asymptomatiques; les lithiases symptomatiques doivent être traitées conformément à la pratique clinique. En cas de suspicion de complications de la lithiase biliaire, arrêter le traitement par SIGNIFOR et administrer un traitement approprié.

Fonction pancréatique

Des augmentations de la lipase et de l'amylase ont été observées chez des patients recevant le pasiréotide dans les études cliniques. Vingt-et-un patients (13 %) ont présenté des événements indésirables liés à une pancréatite. Les augmentations ont été réversibles avec la poursuite du traitement (voir [7. Mises en garde et précautions – Surveillance et examens de laboratoire](#)). Les augmentations de la lipase et de l'amylase étaient plus importantes chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir [7. Mises en garde et précautions – Fonction rénale](#)).

Surveillance et examens de laboratoire

La réponse au traitement (normalisation ou diminution > 50 % du taux de cortisol libre urinaire [CLU] et/ou amélioration des signes ou symptômes de la maladie) doit être évaluée et les patients doivent continuer à recevoir le traitement par SIGNIFOR aussi longtemps qu'un bienfait est obtenu. La réduction maximale du taux de cortisol libre urinaire est généralement observée après deux mois de traitement. L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients qui n'ont pas tiré de bienfait clinique de SIGNIFOR après deux mois de traitement, car les études ont montré l'absence d'amélioration après ce délai chez les non-répondeurs.

Hypocorticisme : Il est nécessaire de surveiller les patients et de les informer des signes et symptômes associés à l'hypocorticisme (p. ex. faiblesse, fatigue, anorexie, nausées, vomissements, hypotension, hyponatrémie ou hypoglycémie).

Biochimie hépatique : Un contrôle des paramètres hépatiques est recommandé avant l'instauration du traitement par SIGNIFOR (voir [2. Contre-indications](#)). Après l'instauration du traitement, les paramètres hépatiques doivent être contrôlés une fois par semaine pendant un mois, toutes les deux semaines pendant trois mois et tous les trois mois par la suite. Quatre cas répondant aux critères biochimiques de la loi de Hy ont été observés au cours des 4 à 10 jours suivant le début de l'administration de SIGNIFOR. Une surveillance étroite doit être reprise après toute augmentation de la dose (voir [7. Mises en garde et précautions – Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique](#)).

Électrocardiogramme : Il est recommandé de réaliser un ECG initial avant l'instauration du traitement par SIGNIFOR (voir [2. Contre-indications](#)), avec ensuite des contrôles par ECG à intervalles réguliers de l'effet sur l'intervalle QTc, la fréquence cardiaque et la conduction auriculo-ventriculaire, en fonction du tableau clinique (voir [7. Mises en garde et précautions – Appareil cardiovasculaire](#)).

Électrolytes : L'hypokaliémie, l'hypocalcémie ou l'hypomagnésémie doivent être corrigées avant l'administration de SIGNIFOR et les taux d'électrolytes doivent être contrôlés à intervalles réguliers pendant le traitement.

Statut glycémique : Le statut glycémique (glycémie à jeun/hémoglobine A_{1c} [GJ/HbA_{1c}]) doit être déterminé avant le début du traitement par pasiréotide. La glycémie doit être contrôlée une fois par semaine pendant les deux à trois premiers mois, puis au moins une fois par mois après qu'une dose stable de SIGNIFOR a été établie. Les contrôles de la glycémie hebdomadaires doivent être repris pendant deux à trois mois après une augmentation de la dose (voir [7. Mises en garde et précautions – Système endocrinien et métabolisme, Hyperglycémie et diabète](#)).

Lipase : Le taux de lipase doit être contrôlé avant le début du traitement par SIGNIFOR et à intervalles réguliers pendant le traitement, en particulier chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou d'IRT.

Échographie de la vésicule biliaire : Il est recommandé de réaliser une échographie de la vésicule biliaire avant l'instauration du traitement par SIGNIFOR et à intervalles de 6 à 12 mois pendant le traitement (voir [7. Mises en garde et précautions – Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique](#)).

Fonction hypophysaire : La fonction hypophysaire (p. ex. TSH/T₄ libre, GH/IGF-1) doit être contrôlée avant l'instauration du traitement par SIGNIFOR et à intervalles réguliers pendant le traitement en fonction du tableau clinique.

Ciclosporine : Un suivi thérapeutique pharmacologique doit être effectué afin de maintenir les concentrations thérapeutiques de la ciclosporine (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Système sanguin et lymphatique : Les paramètres de la coagulation doivent être contrôlés chez les patients traités en concomitance par SIGNIFOR et par des anticoagulants (voir [7. Mises en garde et précautions – Système sanguin et lymphatique](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Fonction rénale

Des précautions s'imposent dans les situations pouvant entraîner des déséquilibres électrolytiques (p. ex. diarrhée, utilisation de diurétiques).

L'utilisation de SIGNIFOR avec des médicaments susceptibles de modifier les taux d'électrolytes doit être évitée. Ces médicaments comprennent, mais sans s'y limiter : diurétiques de l'anse, thiazidiques et apparentés, laxatifs et lavements, amphotéricine B, corticoïdes à dose élevée.

Dans une étude clinique avec administration d'une dose unique de 900 mcg de pasiréotide par voie sous-cutanée, des augmentations des taux d'amylase, de lipase et d'acide urique de grades 3 et 4 et des diminutions du taux d'hémoglobine de grade 3 ont été observées chez des sujets atteints d'insuffisance rénale sévère ou d'IRT. SIGNIFOR doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou une IRT (voir [7. Mises en garde et précautions – Surveillance et examens de laboratoire](#), [4. Posologie et administration](#), [10. Pharmacologie clinique](#)).

Santé reproductive

- **Fertilité**

Une réduction ou une normalisation de la cortisolémie chez les patientes atteintes de la maladie de Cushing traitées par SIGNIFOR est susceptible de rétablir la fertilité. Il doit être recommandé aux patientes en âge de procréer d'utiliser une contraception adéquate pendant le traitement par SIGNIFOR (voir [7.1.1. Grossesse](#)). Les études effectuées chez des rats avec administration de pasiréotide par voie sous-cutanée ont montré des effets sur les paramètres de la reproduction chez les femelles (voir [16. Toxicologie non clinique](#)). La pertinence clinique de ces effets chez l'humain n'est pas connue.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Grossesse

Femmes en âge de procréer et contraception : Les études sur les animaux ont montré que la pasiréotide a des effets nocifs sur le fœtus en développement. Les femmes en âge de procréer doivent être informées de la nécessité d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement par SIGNIFOR et averties que le traitement par SIGNIFOR peut éventuellement rétablir la fertilité.

Femmes enceintes : SIGNIFOR ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Il n'a pas été mené d'études adéquates et bien contrôlées chez des femmes enceintes. Les études menées chez les animaux ont montré une toxicité pour la reproduction. Le risque potentiel chez l'humain n'est pas connu (voir [16. Toxicologie non clinique](#)).

7.1.2 Allaitement

SIGNIFOR ne doit pas être utilisé chez les femmes qui allaitent. On ignore si le pasiréotide est excrété dans le lait maternel chez l'humain. Les données disponibles chez des rats ayant reçu le pasiréotide par voie sous-cutanée ont montré une excrétion du pasiréotide dans le lait (voir [16. Toxicologie non clinique](#)). Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu.

7.1.3 Enfants et adolescents

Enfants et adolescents (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4. Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Les données concernant l'utilisation de SIGNIFOR chez les patients âgés de 65 ans et plus sont limitées. Il n'a pas été inclus un nombre suffisant de patients âgés de 65 ans et plus dans les études cliniques de SIGNIFOR pour permettre de déterminer si ces patients répondent différemment des sujets plus jeunes.

8 Effets indésirables

8.1 Aperçu des effets indésirables

Au total, 201 patients atteints de la maladie de Cushing ont reçu SIGNIFOR dans les études de phase II (N = 39) et de phase III (N = 162).

Dans l'étude pivot, des effets indésirables ayant entraîné la sortie de l'étude ont été signalés chez 28 patients (17,3 %). Les plus fréquents étaient : effets indésirables liés à l'hyperglycémie [10 (6 %)], augmentation de la gamma-glutamyltransférase [5 (3,1 %)], diabète sucré [4 (2,5 %)] et diarrhée [3 (1,9 %)]. Les effets indésirables les plus fréquents ayant nécessité une intervention médicale (ajustement posologique/interruption du traitement ou administration d'un traitement supplémentaire) étaient des effets indésirables de la classe Troubles du métabolisme et de la nutrition : effets indésirables liés à l'hyperglycémie, effets indésirables gastro-intestinaux (douleur abdominale, diarrhée, nausées), insuffisance surrénalienne et lithiase biliaire.

Les effets indésirables les plus fréquents (incidence $\geq 10\%$) étaient : diarrhée, nausées, douleur abdominale, lithiase biliaire, hyperglycémie, diabète, fatigue et augmentation de l'hémoglobine glycosylée. Des effets indésirables graves ont été observés chez 11,7 % des patients. Les effets indésirables graves (incidence $\geq 1\%$ chez l'ensemble des patients) étaient : lithiase biliaire, diabète et hyperglycémie, signalés chez 4 patients (2,5 %) chacun, et insuffisance surrénalienne, signalée chez 2 patients (1,2 %).

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Par conséquent, la fréquence des effets indésirables observés au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence observée dans la pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence déclarée dans les essais cliniques d'un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour la détermination et l'estimation de la fréquence des effets indésirables en vie réelle.

Les effets indésirables rapportés à une fréquence globale supérieure ou égale à 1 % sont présentés dans le [tableau 2](#) par groupe de dose.

Tableau 2 – Effets indésirables rapportés à une fréquence globale $\geq 1\%$ dans l'étude de phase III menée chez des patients atteints de la maladie de Cushing

Classification par système et organe / Terme privilégié	Pasiréotide 600 mcg deux fois par jour	Pasiréotide 900 mcg deux fois par jour	Population totale
	N = 82	N = 80	N = 162
	n (%)	n (%)	n (%)
Affections cardiaques			
Bradycardie sinusale	6 (7,3)	1 (1,3)	7 (4,3)
Affections de l'oreille et du labyrinthe			
Vertige	1 (1,2)	3 (3,8)	4 (2,5)
Affections endocriniennes			
Insuffisance surrénalienne	4 (4,9)	5 (6,3)	9 (5,6)
Affections oculaires			
Vision trouble	0 (0,0)	2 (2,5)	2 (1,2)
Affections gastro-intestinales			
Diarrhée	46 (56,1)	43 (53,8)	89 (54,9)
Nausées	33 (40,2)	43 (53,8)	76 (46,9)
Douleur abdominale	14 (17,1)	19 (23,8)	33 (20,4)
Vomissements	2 (2,4)	8 (10,0)	10 (6,2)

Classification par système et organe / Terme privilégié	Pasiréotide 600 mcg deux fois par jour	Pasiréotide 900 mcg deux fois par jour	Population totale
	N = 82	N = 80	N = 162
	n (%)	n (%)	n (%)
Douleur abdominale haute	6 (7,3)	3 (3,8)	9 (5,6)
Flatulences	4 (4,9)	2 (2,5)	6 (3,7)
Distension abdominale	2 (2,4)	3 (3,8)	5 (3,1)
Bouche sèche	4 (4,9)	1 (1,3)	5 (3,1)
Selles fréquentes	3 (3,7)	2 (2,5)	5 (3,1)
Gêne abdominale	2 (2,4)	1 (1,3)	3 (1,9)
Constipation	2 (2,4)	1 (1,3)	3 (1,9)
Dyspepsie	0 (0,0)	3 (3,8)	3 (1,9)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Réaction au site d'injection ¹	13 (15,9)	13 (16,3)	26 (16,0)
Fatigue	7 (8,5)	12 (15,0)	19 (11,7)
Asthénie	6 (7,3)	1 (1,3)	7 (4,3)
Malaise	2 (2,4)	3 (3,8)	5 (3,1)
Microlithiase	1 (1,2)	1 (1,3)	2 (1,2)
Affections hépatobiliaires			
Lithiase biliaire	25 (30,5)	23 (28,8)	48 (29,6)
Cholécystite	3 (3,7)	1 (1,3)	4 (2,5)
Cholestase	2 (2,4)	2 (2,5)	4 (2,5)
Stéatose hépatique	1 (1,2)	2 (2,5)	3 (1,9)
Colique biliaire	0 (0,0)	2 (2,5)	2 (1,2)
Lésions, intoxications et complications d'interventions			
Nausées post-intervention	1 (1,2)	2 (2,5)	3 (1,9)
Contusion	0 (0,0)	2 (2,5)	2 (1,2)

Classification par système et organe / Terme privilégié	Pasiréotide 600 mcg deux fois par jour	Pasiréotide 900 mcg deux fois par jour	Population totale
	N = 82	N = 80	N = 162
	n (%)	n (%)	n (%)
Investigations			
Hémoglobine glycosylée augmentée	10 (12,2)	7 (8,8)	17 (10,5)
Gamma-glutamyltransférase augmentée	8 (9,8)	7 (8,8)	15 (9,3)
Alanine aminotransférase augmentée	9 (11,0)	5 (6,3)	14 (8,6)
Lipase augmentée	7 (8,5)	5 (6,3)	12 (7,4)
Glycémie augmentée	6 (7,3)	3 (3,8)	9 (5,6)
Aspartate aminotransférase augmentée	5 (6,1)	3 (3,8)	8 (4,9)
Clairance de la créatinine diminuée	3 (3,7)	3 (3,8)	6 (3,7)
Intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme	3 (3,7)	3 (3,8)	6 (3,7)
Poids diminué	1 (1,2)	5 (6,3)	6 (3,7)
Insuline sanguine diminuée	1 (1,2)	4 (5,0)	5 (3,1)
Créatinine sanguine augmentée	2 (2,4)	2 (2,5)	4 (2,5)
Amylase sanguine augmentée	4 (4,9)	0 (0,0)	4 (2,5)
Urée sanguine augmentée	2 (2,4)	1 (1,3)	3 (1,9)
Vitamine B12 diminuée	2 (2,4)	1 (1,3)	3 (1,9)
Temps de céphaline activée allongé	1 (1,2)	1 (1,3)	2 (1,2)
Phosphatase alcaline sanguine augmentée	2 (2,4)	0 (0,0)	2 (1,2)
Cholestérol sanguin augmenté	1 (1,2)	1 (1,3)	2 (1,2)
Cortisol libre urinaire diminué	1 (1,2)	1 (1,3)	2 (1,2)
Lipoprotéines de faible densité augmentées	2 (2,4)	0 (0,0)	2 (1,2)
TP allongé	0 (0,0)	2 (2,5)	2 (1,2)
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Hyperglycémie	31 (37,8)	32 (40,0)	63 (38,9)
Diabète	13 (15,9)	16 (20,0)	29 (17,9)
Diabète de type 2	10 (12,2)	5 (6,3)	15 (9,3)
Appétit diminué	6 (7,3)	7 (8,8)	13 (8,0)
Hypoglycémie	6 (7,3)	0 (0,0)	6 (3,7)
Intolérance au glucose	2 (2,4)	2 (2,5)	4 (2,5)
Hypercholestérolémie	3 (3,7)	0 (0,0)	3 (1,9)
Hyperlipidémie	1 (1,2)	1 (1,3)	2 (1,2)
Hypertriglycéridémie	2 (2,4)	0 (0,0)	2 (1,2)
Polydipsie	1 (1,2)	1 (1,3)	2 (1,2)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif			
Myalgie	6 (7,3)	1 (1,3)	7 (4,3)
Arthralgie	3 (3,7)	1 (1,3)	4 (2,5)
Faiblesse musculaire	1 (1,2)	1 (1,3)	2 (1,2)
Affections du système nerveux			
Céphalée	5 (6,1)	7 (8,8)	12 (7,4)
Sensations vertigineuses	3 (3,7)	3 (3,8)	6 (3,7)
Dysgueusie	3 (3,7)	3 (3,8)	6 (3,7)

Classification par système et organe / Terme privilégié	Pasiréotide 600 mcg deux fois par jour	Pasiréotide 900 mcg deux fois par jour	Population totale
	N = 82	N = 80	N = 162
	n (%)	n (%)	n (%)
Somnolence	2 (2,4)	2 (2,5)	4 (2,5)
Migraine	0 (0,0)	2 (2,5)	2 (1,2)
Syncope	1 (1,2)	1 (1,3)	2 (1,2)
Tremblement	1 (1,2)	1 (1,3)	2 (1,2)
Affections du rein et des voies urinaires			
Polyurie	1 (1,2)	1 (1,3)	2 (1,2)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
Alopécie	4 (4,9)	5 (6,3)	9 (5,6)
Desquamation	5 (6,1)	3 (3,8)	8 (4,9)
Prurit	4 (4,9)	4 (5,0)	8 (4,9)
Sècheresse cutanée	3 (3,7)	2 (2,5)	5 (3,1)
Hyperhidrose	1 (1,2)	2 (2,5)	3 (1,9)
Rash	2 (2,4)	0 (0,0)	2 (1,2)
Urticaire	0 (0,0)	2 (2,5)	2 (1,2)
Ecchymose	0 (0,0)	2 (2,5)	2 (1,2)
Affections vasculaires			
Hypotension	2 (2,4)	4 (5,0)	6 (3,7)
Bouffées congestives	1 (1,2)	2 (2,5)	3 (1,9)
Hématome	1 (1,2)	1 (1,3)	2 (1,2)
Hypertension	1 (1,2)	1 (1,3)	2 (1,2)
¹ Le terme « réaction au site d'injection » comprend les termes privilégiés suivants : érythème au site d'injection, hématome au site d'injection, hémorragie au site d'injection, irritation au site d'injection, douleur au site d'injection, prurit au site d'injection, rash au site d'injection, réaction au site d'injection, gonflement au site d'injection, urticaire au site d'injection, réaction immédiate après une injection.			

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Les effets indésirables survenus à une fréquence inférieure à 1 % (survenus chacun chez 1 patient [0,6 %]) étaient :

Affections hématologiques et du système lymphatique : Lymphocytose, anémie.

Affections cardiaques : Palpitations, tachycardie sinusale, tachycardie supraventriculaire. Un événement grave de bloc auriculo-ventriculaire du deuxième degré a été observé chez un sujet (0,6 %).

Affections endocriniennes : Hypothyroïdie, syndrome de Cushing d'origine hypophysaire.

Affections gastro-intestinales : Reflux gastro-œsophagien, hémorroïdes, polype intestinal, hémorragie intra-abdominale, haut-le-cœur, hypersalivation, stomatite, perte de dent.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Frissons, progression d'une maladie, irritabilité, œdème périphérique, soif.

Affections hépatobiliaires : Cholécystite aiguë, polype de la vésicule biliaire, fonction hépatique anormale.

Infections et infestations : Pharyngite, pharyngoamygdalite, rhinite, pityriasis versicolor, amygdalite.

Lésions, intoxications et complications d'interventions : Chute, étourdissements liés à une intervention, mal de tête lié à une intervention.

Investigations : Diminution de la cortisolémie, augmentation du taux sanguin d'immunoglobulines E, augmentation de l'insulinémie, augmentation de la triglycéridémie, augmentation de la clairance de la créatinine, diminution de l'amplitude de l'onde T à l'électrocardiogramme, diminution du taux sanguin de corticotrophine, augmentation des enzymes hépatiques, diminution du rapport normalisé international, bilan hépatique anormal, diminution de la thyroxine libre, échographie des voies biliaires anormale.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : Dyslipidémie, rétention hydrique, intolérance alimentaire, lipomatose, carence en vitamines du groupe B.

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : Contractures musculaires, spasmes musculaires, douleur thoracique musculosquelettique, douleur dans les membres.

Affections du système nerveux : Vertiges orthostatiques, paresthésies, prodromes de syncope, troubles sensoriels.

Affections psychiatriques : Anxiété, altération de l'humeur.

Affections du rein et des voies urinaires : Urgenturie, nycturie, pollakiurie, insuffisance rénale.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Acanthosis nigricans, acné, lupus érythémateux cutané, dermatite acnéiforme, eczéma, érythème, rash prurigineux.

Affections vasculaires : Bouffées congestives.

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

Enzymes hépatiques

Des augmentations des enzymes hépatiques ont été observées chez des volontaires sains et des patients recevant le pasiréotide dans les études cliniques. Huit patients (5,1 %) ont présenté des augmentations de l'ALT ou de l'AST $> 3 \times$ LSN. Quatre cas d'augmentations simultanées de l'ALT supérieures à $3 \times$ LSN et de la bilirubine supérieures à $2 \times$ LSN ont été observés. Tous les cas d'augmentations simultanées ont été identifiés dans les dix jours suivant l'instauration du traitement par SIGNIFOR. Les résultats du bilan hépatique sont revenus aux valeurs initiales après l'arrêt du traitement (voir [2. Contre-indications](#), [7. Mises en garde et précautions – Surveillance et examens de laboratoire](#)).

Enzymes pancréatiques

Selon les déclarations d'événements indésirables survenus chez des patients recevant le pasiréotide dans les études cliniques, des augmentations de la lipase et de l'amylase ont été observées (7,5 % et 2,5 % respectivement). Toutes les augmentations de l'amylase étaient de grade faible des Critères communs de terminologie pour les événements indésirables (CTCAE) version 3.0; sur 12 patients qui présentaient des augmentations de la lipase, l'augmentation était $> 2 \times$ LSN et $< 5 \times$ LSN chez trois d'entre eux (voir [7. Mises en garde et précautions – Surveillance et examens de laboratoires](#)).

Troubles du métabolisme du glucose

Une glycémie à jeun (GJ) élevée était l'anomalie des paramètres biologiques de grade 3 des CTCAE la plus fréquemment rapportée (23,2 % des patients) dans l'étude de phase III menée chez des patients

atteints de la maladie de Cushing. Une anomalie de la GJ *de novo* ou en aggravation a été observée chez 112 des 155 patients évaluables (72,2 %).

Les augmentations moyennes de l'HbA_{1c} étaient moins importantes chez les patients qui étaient normoglycémiques lors de l'inclusion dans l'étude que chez les patients qui étaient prédiabétiques ou diabétiques (tableau 3).

Tableau 3 – Variation du taux moyen (± plage) d'HbA_{1c} au mois 6 en fonction du statut glycémique lors de l'inclusion dans l'étude

Statut glycémique lors de l'inclusion dans l'étude	600 mcg deux fois par jour		900 mcg deux fois par jour	
	Inclusion	Mois 6	Inclusion	Mois 6
(n = nombre total de patients)				
Patients normoglycémiques (n = 62)	5,29	6,5	5,22	6,75
	(4,6 – 5,6)	(5,2 – 7,8)	(4,7 – 5,6)	(5,4 – 9,6)
Patients prédiabétiques (n = 38)	5,77	7,45	5,71	7,13
	(5,0 – 6,3)	(5,8 – 11,1)	(4,7 – 6,2)	(5,9 – 8,0)
Patients diabétiques (n = 54)	6,5	7,95	6,42	8,3
	(4,9 – 8,2)	(5,4 – 12,4)	(5,0 – 9,1)	(6,5 – 10,9)

Les valeurs moyennes de la glycémie à jeun (GJ) ont fréquemment augmenté au cours du premier mois de traitement, et dans la plupart des cas, se sont stabilisées lors des mois suivants avec l'ajout d'un traitement antidiabétique. Par rapport aux autres patients, les variations moyennes de la glycémie à jeun et de l'HbA_{1c} tendaient à être plus importantes chez les patients qui avaient un taux initial d'HbA_{1c} ≥ 7 % ou qui étaient sous traitement antidiabétique avant l'inclusion dans l'étude. Après l'arrêt du traitement par SIGNIFOR, les valeurs moyennes de la glycémie à jeun et de l'HbA_{1c} diminuaient généralement en un mois, mais restaient au-dessus des valeurs initiales. Il n'existe pas de données de suivi à long terme. Des effets indésirables de diabète et d'hyperglycémie ont entraîné la sortie de l'étude chez 5 patients (3,1 %) et 4 patients (2,5 %) respectivement. Un cas de cétose et un cas d'acidocétose ont été observés lors du traitement par SIGNIFOR.

Des contrôles de la glycémie sont nécessaires avant et pendant le traitement par SIGNIFOR (voir [2. Contre-indications](#), [7. Mises en garde et précautions](#)).

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les effets indésirables ci-dessous ont été observés lors de l'utilisation de SIGNIFOR après la commercialisation. Ces effets indésirables étant signalés à partir d'une population de taille indéfinie, il n'est pas possible d'estimer leur fréquence de façon fiable.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : Acidocétose diabétique.

Affections hépatobiliaires : Cholangite.

Affections gastro-intestinales : Malabsorption des graisses alimentaires, stéatorrhée, coloration anormale des selles (incluant selles claires).

9 Interactions médicamenteuses

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

La prudence est requise en cas d'administration concomitante de SIGNIFOR avec des médicaments connus pour présenter un potentiel hépatotoxique, ou avec des médicaments antiarythmiques et avec d'autres médicaments susceptibles d'induire un allongement de l'intervalle QT (voir [7. Mises en garde et précautions](#)). L'utilisation de médicaments pouvant entraîner un déséquilibre électrolytique doit être évitée pendant le traitement par SIGNIFOR.

Évaluation *in vitro* des interactions médicamenteuses : Le pasiréotide semble être un substrat du transporteur d'efflux P-gp (glycoprotéine P), mais n'est pas un inducteur de la P-gp. En outre, aux doses thérapeutiques, le pasiréotide ne devrait pas être :

- Un substrat du transporteur d'efflux BCRP (*breast cancer resistance protein*) ni des transporteurs d'influx OCT1 (*organic cation transporter 1*) et OATP (*organic anion-transporting polypeptide*) 1B1, 1B3 ou 2B1.
- Un inhibiteur de l'UGT1A1 (uridine diphosphate glucuronosyltransférase 1A1), des transporteurs d'influx OAT1 ou OAT3, OATP 1B1 ou 1B3 et OCT1 ou OCT2, des transporteurs d'efflux P-gp, BCRP, MRP2 (*multi-drug resistance protein 2*) ou BSEP (*bile salt export pump*).

9.3 Interactions médicament-comportement

Les patients doivent être avertis qu'ils doivent faire preuve de prudence lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines s'ils ressentent de la fatigue ou des céphalées pendant le traitement par SIGNIFOR.

L'interaction de SIGNIFOR avec les risques comportementaux individuels (p. ex. tabagisme, consommation de cannabis et/ou consommation d'alcool) n'a pas été étudiée.

9.4 Interactions médicament-médicament

Générales : La liste ci-dessous des interactions médicament-médicament potentielles n'est pas exhaustive. Les sources de données actuelles doivent être consultées pour les médicaments récemment autorisés qui induisent un allongement de l'intervalle QTc, diminuent la fréquence cardiaque, induisent un allongement de l'intervalle PR ou entraînent des déséquilibres électrolytiques, ainsi que pour les médicaments plus anciens pour lesquels ces effets ont été établis récemment.

Effet d'autres médicaments sur SIGNIFOR

Médicaments induisant un allongement de l'intervalle QTc : L'utilisation concomitante de SIGNIFOR et d'un autre médicament induisant un allongement de l'intervalle QTc doit être évitée (voir [7. Mises en garde et précautions – Appareil cardiovasculaire](#) et [Surveillance et examens de laboratoire, 8. Effets indésirables, 10.2 Pharmacodynamie – Électrophysiologie cardiaque](#)). Les médicaments entraînant un allongement de l'intervalle QTc et/ou des torsades de pointes, comprennent par exemple, mais sans s'y limiter, ceux mentionnés dans la liste ci-dessous. Les classes chimiques/thérapeutiques sont indiquées si la survenue d'un allongement de l'intervalle QTc et/ou de torsades de pointes a été imputée à certains membres de la classe, mais pas nécessairement à tous.

- antiarythmiques de classe IA, III et IC;
- antipsychotiques;

- antidépresseurs;
- opioïdes;
- antibiotiques macrolides et analogues;
- quinolones;
- antipaludiques;
- antifongiques azolés;
- antagonistes des récepteurs de la dopamine;
- antagonistes des récepteurs de la sérotonine (5-HT₃);
- inhibiteurs de tyrosine kinase;
- inhibiteurs des histones désacétylases;
- bêta-2 agonistes.

Médicaments qui diminuent la fréquence cardiaque et/ou induisent un allongement de l'intervalle PR : SIGNIFOR entraîne une diminution de la fréquence cardiaque et un allongement de l'intervalle PR (voir [7. Mises en garde et précautions – Appareil cardiovasculaire](#) et [Surveillance et examens de laboratoire, 10.2 Pharmacodynamie – Électrophysiologie cardiaque](#)). L'utilisation concomitante de SIGNIFOR et d'autres médicaments qui ont un effet bradycardisant et/ou induisent un allongement de l'intervalle PR, comprenant, mais sans s'y limiter, les antiarythmiques, les bêta-bloquants, les inhibiteurs calciques non dihydropyridiniques, les digitaliques, les agonistes alpha₂-adrénergiques, les inhibiteurs de la cholinestérase, les modulateurs des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate et les inhibiteurs de la protéase du VIH, doit être évitée.

Interactions avec les substrats de la P-gp : Le pasiréotide semble être un substrat du transporteur d'efflux P-gp (glycoprotéine P), mais n'est pas un inducteur de la P-gp.

L'effet d'un inhibiteur de la P-gp sur la pharmacocinétique du pasiréotide administré par voie sous-cutanée (600 mcg, dose unique) a été évalué dans une étude d'interactions médicament-médicament chez des volontaires sains, avec administration concomitante de vérapamil en formulation à libération prolongée (LP) (240 mg, doses répétées). Il n'a pas été observé de modification de la vitesse d'absorption et d'élimination du pasiréotide ni de l'ampleur de l'exposition après administration concomitante de vérapamil LP. Cependant, une neutropénie de grade 3, une lymphopénie de grade 3 ainsi que des augmentations de la lipase et de la créatine phosphokinase (CPK) de grade 4 ont été observées chez certains sujets. L'administration concomitante de pasiréotide et d'inhibiteurs calciques non dihydropyridiniques tels que le vérapamil doit être évitée en raison du risque d'interactions pharmacodynamiques ayant un effet sur la conduction auriculo-ventriculaire. Le potentiel d'autres inhibiteurs puissants de la P-gp tels que le kétoconazole, la ciclosporine, la clarithromycine à induire une augmentation des concentrations du pasiréotide n'est pas connu.

Effet de SIGNIFOR sur d'autres médicaments

L'utilisation de SIGNIFOR avec des médicaments susceptibles de modifier les taux d'électrolytes doit être évitée. Ces médicaments comprennent, mais sans s'y limiter, les diurétiques de l'anse, les diurétiques thiazidiques et apparentés, les laxatifs et lavements, l'amphotéricine B et les corticoïdes à dose élevée.

Anticoagulants : L'innocuité de l'association de SIGNIFOR avec des anticoagulants n'a pas été établie. Les paramètres de la coagulation doivent être contrôlés à intervalles réguliers et la dose

d'anticoagulant doit être ajustée en conséquence (voir [7. Mises en garde et précautions – Système sanguin et lymphatique](#)).

Antidiabétiques/insuline : Des ajustements posologiques (diminution ou augmentation de la dose) de l'insuline et des antidiabétiques peuvent être requis en cas d'administration concomitante avec le pasiréotide (voir [7. Mises en garde et précautions – Système endocrinien et métabolisme, Surveillance et examens de laboratoire, Système sanguin et lymphatique](#)).

Bromocriptine : Les concentrations sanguines de la bromocriptine peuvent être augmentées en cas d'administration concomitante avec SIGNIFOR. Une réduction de la dose de bromocriptine peut être nécessaire.

Ciclosporine : La biodisponibilité relative de la ciclosporine peut être diminuée en cas d'administration concomitante avec SIGNIFOR. Par conséquent, un suivi thérapeutique pharmacologique et un ajustement de la dose de ciclosporine doivent être envisagés afin de maintenir les concentrations thérapeutiques (voir [7 Mises en garde et précautions – Surveillance et examens de laboratoire – Ciclosporine](#)).

Interactions avec les enzymes du cytochrome P450/avec le CYP3A4 : Les analogues de la somatostatine pourraient avoir un effet indirect en diminuant la clairance métabolique des substances métabolisées par les enzymes du cytochrome P450 (CYP450), par inhibition de la sécrétion d'hormone de croissance. Selon les données disponibles, la possibilité que le pasiréotide puisse exercer un tel effet indirect ne peut être exclue. La prudence s'impose en cas d'administration concomitante de pasiréotide et de médicaments à marge thérapeutique étroite qui sont métabolisés principalement par le CYP3A4 (p. ex. quinidine).

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuit aux examens de laboratoire n'a été établie.

10 Pharmacologie clinique

10.1 Mode d'action

Le pasiréotide est un nouvel analogue de la somatostatine injectable de forme hexapeptide cyclique. Le pasiréotide exerce son action pharmacologique en se liant aux récepteurs de la somatostatine (SSTR). Cinq sous-types de récepteurs de la somatostatine humains ont été identifiés : SSTR 1, 2, 3, 4 et 5. Dans les conditions physiologiques normales, ces sous-types de récepteurs sont exprimés dans différents tissus. Chez les patients atteints de la maladie de Cushing, les cellules tumorales corticotropes surexpriment fréquemment les récepteurs SSTR5, tandis que les autres sous-types de récepteurs ne sont souvent pas exprimés ou sont exprimés à des niveaux plus faibles (SSTR1 et SSTR2). Le pasiréotide se lie avec une affinité élevée à quatre des cinq SSTR : SSTR5 > SSTR2 > SSTR3 > SSTR1. La liaison du

pasiréotide aux récepteurs SSTR sur les cellules corticotropes dans les adénomes sécrétant de l'ACTH entraîne une inhibition de la sécrétion d'ACTH.

10.2 Pharmacodynamie

Les récepteurs de la somatostatine sont exprimés dans de nombreux tissus, en particulier dans les tumeurs neuroendocrines dans lesquelles les hormones, dont la corticotrophine (ACTH) dans la maladie de Cushing, sont sécrétées en quantités excessives.

Les études *in vitro* ont montré une expression élevée des récepteurs SSTR5 par les cellules tumorales corticotropes prélevées chez des patients atteints de la maladie de Cushing, tandis que les autres sous-types de récepteurs ne sont pas exprimés ou sont exprimés à des niveaux plus faibles. Le pasiréotide se lie aux récepteurs SSTR sur les cellules corticotropes des adénomes sécrétant de l'ACTH et active les récepteurs, ce qui entraîne l'inhibition de la sécrétion d'ACTH. L'affinité élevée du pasiréotide pour quatre des cinq sous-types de récepteurs, en particulier pour les récepteurs SST5, constitue la base de l'efficacité du pasiréotide dans le traitement des patients atteints de la maladie de Cushing.

Électrophysiologie cardiaque

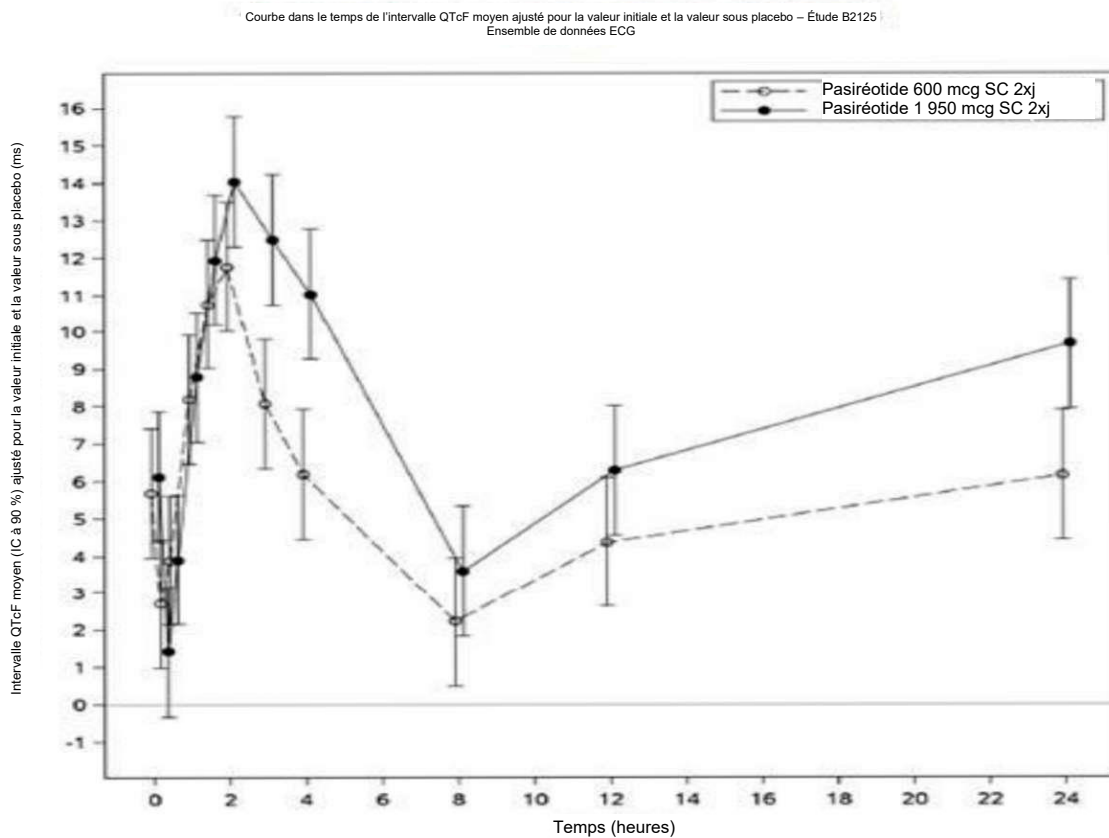
Les effets du pasiréotide (administré sous forme de SIGNIFOR SC) sur l'électrophysiologie cardiaque ont été évalués dans deux études de l'ECG dédiées (voir [7. Mises en garde et précautions – Appareil cardiovasculaire](#) et [Surveillance et examens de laboratoire, 8. Effets indésirables, 9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Étude de l'ECG 1 : Dans la première étude de l'ECG, une étude croisée à répartition aléatoire, en double aveugle, contrôlée contre placebo, des volontaires sains (N = 77) ont reçu pendant quatre jours une dose suprathérapeutique de 1 950 mcg de SIGNIFOR deux fois par jour, suivie d'une dose de 1 950 mcg administrée le matin le jour 5. Les ECG ont été réalisés à dix moments le jour 5. L'administration de 1 950 mcg de SIGNIFOR a entraîné des diminutions de la fréquence cardiaque et un allongement de l'intervalle QT corrigé selon la formule de Fridericia ($QTcF = QT/RR^{0,33}$) statistiquement significatifs à tous les temps d'évaluation le jour 5. Les variations moyennes maximales ajustées pour la valeur sous placebo par rapport à la valeur initiale ($\Delta\Delta QTcF$) ont été observées à l'heure 2 post-dose et étaient de 12,6 bpm (IC à 90 % : -13,9; -11,3) pour la fréquence cardiaque et de 17,5 ms (IC à 90 % : 15,5; 19,4) pour l'intervalle QTcF. L'administration de 1 950 mcg de SIGNIFOR a également entraîné des augmentations statistiquement significatives de l'intervalle PR, avec une variation moyenne maximale ajustée pour la valeur sous placebo par rapport à la valeur initiale de 6,9 ms (IC à 90 % : 5,4; 8,5) à l'heure 4 post-dose.

Étude de l'ECG 2 : Dans une seconde étude de l'ECG, une étude croisée, à répartition aléatoire, en double aveugle, contrôlée contre placebo menée chez des volontaires sains (N = 105), les sujets ont reçu pendant quatre jours une dose thérapeutique de 600 mcg de SIGNIFOR deux fois par jour et une dose suprathérapeutique de 1 950 mcg deux fois par jour, suivies de doses de 600 mcg et 1 950 mcg administrées le matin le jour 5. Les ECG ont été réalisés à onze moments le jour 5.

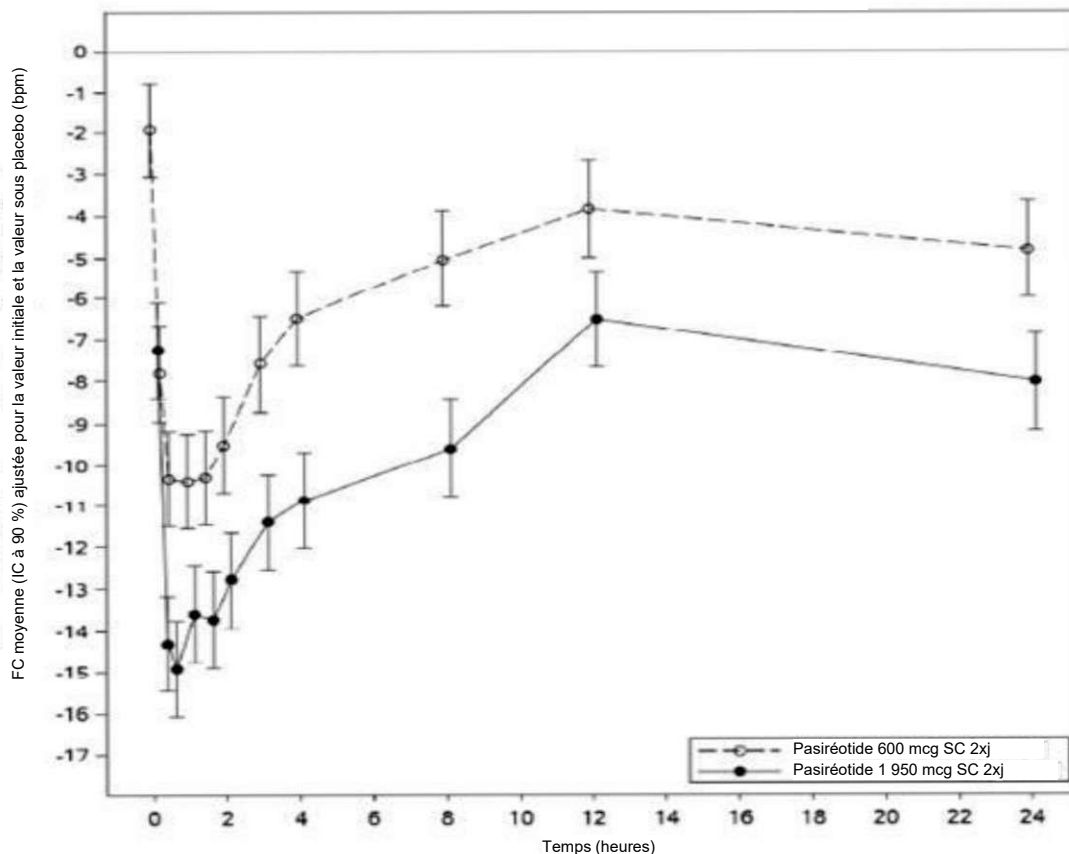
Dans les deux groupes de dose de 600 mcg et 1 950 mcg, SIGNIFOR avait entraîné un allongement statistiquement significatif de l'intervalle QTcF à tous les temps d'évaluation le jour 5. La variation moyenne maximale ajustée pour la valeur sous placebo par rapport à la valeur initiale a été observée à l'heure 2 post-dose dans les deux groupes et était de 11,8 ms (IC à 90 % : 10,0; 13,5) dans le groupe 600 mcg et de 14,0 ms (IC à 90 % : 12,3; 15,8) dans le groupe 1 950 mcg.

Le mécanisme sous-tendant l'allongement de l'intervalle QT observé n'est pas connu.



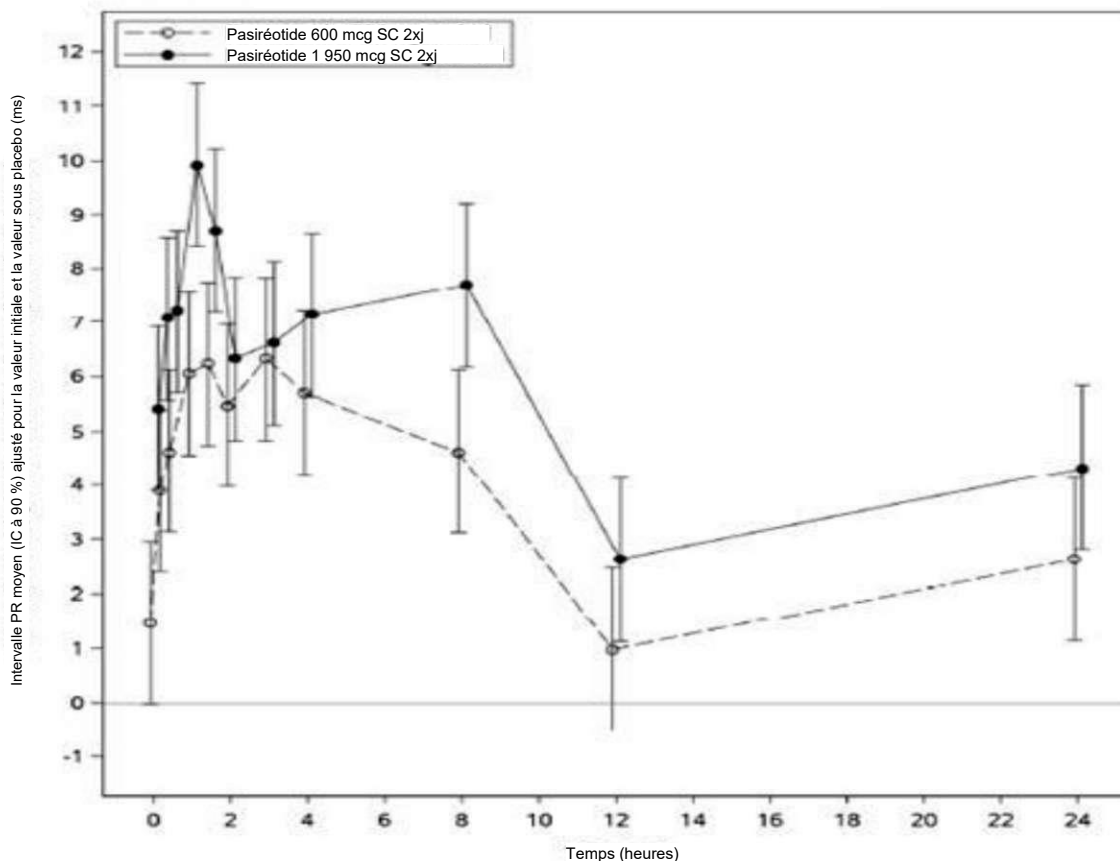
Dans les deux groupes de dose de 600 mcg et 1 950 mcg, SIGNIFOR avait entraîné des diminutions statistiquement significatives de la fréquence cardiaque à tous les temps d'évaluation le jour 5. La variation moyenne maximale ajustée pour la valeur sous placebo par rapport à la valeur initiale une heure post-dose était de -10,4 bpm (IC à 90 % ; -11,5; -9,2) dans le groupe 600 mcg et de -14,9 bpm (IC à 90 % : -16,1; -13,8) dans le groupe 1 950 mcg.

Courbe dans le temps de la fréquence cardiaque moyenne ajustée pour la valeur initiale et la valeur sous placebo – Étude B2125
Ensemble de données ECG



Le jour 5, un allongement statistiquement significatif de l'intervalle PR est survenu de 0,25 heure à 8 heures post-dose dans le groupe SIGNIFOR 600 mcg et à tous les temps d'évaluation dans le groupe SIGNIFOR 1 950 mcg. La variation moyenne maximale ajustée pour la valeur sous placebo par rapport à la valeur initiale a été observée à l'heure 2 post-dose dans les deux groupes et était de 6,1 ms (IC à 90 % ; 4,6; 7,6) dans le groupe 600 mcg et de 9,9 ms (IC à 90 % : 8,4; 11,4) dans le groupe 1 950 mcg.

Courbe dans le temps de l'intervalle PR moyen ajusté pour la valeur initiale et la valeur sous placebo – Étude B2125
Ensemble de données ECG



Selon le modèle de pharmacocinétique de population, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) à l'état d'équilibre médiane prédite chez les patients atteints de la maladie de Cushing est de 48 ng/ml avec la dose de 600 mcg et de 58 ng/ml avec la dose de 900 mcg, toutes deux administrées deux fois par jour. Dans l'étude de l'ECG 1, la C_{max} médiane du pasiréotide administré à la dose de 1 950 mcg deux fois par jour chez les volontaires sains était de 64 ng/ml. Dans l'étude de l'ECG 2, les valeurs médianes de la C_{max} étaient de 23 ng/ml avec le pasiréotide administré à la dose de 600 mcg deux fois par jour et de 78 ng/ml avec le pasiréotide administré à la dose de 1 950 mcg deux fois par jour.

10.3 Pharmacocinétique

Pharmacocinétique (PK) clinique

Après administration d'une dose unique de 2,5 à 1 500 mcg en injection sous-cutanée chez des volontaires sains, les paramètres pharmacocinétiques du pasiréotide ont montré une absorption rapide, une distribution importante, une clairance faible et une longue demi-vie. Les expositions PK (C_{max} et ASC_{inf}) étaient à peu près proportionnelles à la dose après administration de doses uniques (de 2,5 à 1 500 mcg) et répétées (de 50 à 600 mcg). Le médicament était absorbé rapidement, avec un temps jusqu'à la concentration maximale (T_{max}) médian de 0,25 à 0,5 heure. La phase d'élimination des courbes des concentrations plasmatiques moyennes du pasiréotide en fonction du temps semblait être tri-exponentielle aux doses de 600 à 1 500 mcg. La demi-vie effective ($t_{1/2}$) apparente estimée était d'environ 12 heures. Le pasiréotide est distribué essentiellement dans le plasma (91 %), avec un volume apparent de distribution (V_z/F) élevé supérieur à 100 litres. Le pasiréotide présente une

stabilité métabolique et est retrouvé sous forme inchangée dans le plasma, les urines et les fèces. Le pasiréotide est éliminé principalement par clairance hépatique (excrétion biliaire), avec une faible contribution de la voie rénale. La clairance (CL/F) du pasiréotide est d'environ 7,6 litres/heure chez les volontaires sains et d'environ 3,8 litres/heure chez les patients atteints de la maladie de Cushing. Après administration de doses de 50 à 600 mcg deux fois par jour de pasiréotide par voie sous-cutanée chez des volontaires sains, l'état d'équilibre a été atteint dans les trois jours. L'accumulation à l'état d'équilibre était modérée (environ 20 à 40 %).

Tableau 4 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques de SIGNIFOR (administré deux fois par jour) chez les patients atteints de la maladie de Cushing

Dose (mcg)	C _{min,ss} (ng/ml) ¹	C _{max,ss} (ng/mL) ¹	T _{max,ss} (heures) ²	ASC _{0-8,ss} (ng·h/ml) ¹
600	4,9 ± 2,6	21,3 ± 6,9	2	99,7 ± 33,8
¹ Données exprimées sous forme de valeurs moyennes (écart-type, ÉT) à partir du jour 15. ² Données exprimées sous forme de valeurs médianes à partir du jour 15.				

Absorption

Chez les volontaires sains, le pasiréotide SC est absorbé rapidement et la concentration plasmatique maximale est atteinte avec un T_{max} de 0,25 à 0,5 heure. La C_{max} et l'ASC sont à peu près proportionnelles à la dose après administration de doses uniques et répétées. Après administration de doses de 600 mcg deux fois par jour par voie sous-cutanée pendant 15 jours chez des patients atteints de la maladie de Cushing, l'état d'équilibre a été atteint en cinq jours.

Il n'a pas été réalisé d'études pour évaluer la biodisponibilité absolue du pasiréotide chez l'humain.

Il n'a pas été mené d'études cliniques pour évaluer l'effet des aliments sur la pharmacocinétique du pasiréotide.

Distribution

Chez les volontaires sains, le pasiréotide est largement distribué, avec un volume apparent de distribution élevé (V_z/F > 100 litres). La distribution entre le sang et le plasma est indépendante de la concentration et montre que le pasiréotide est présent essentiellement dans le plasma (91 %). La liaison aux protéines plasmatiques est modérée (88 %) et indépendante de la concentration.

Métabolisme

Le pasiréotide présente une stabilité métabolique élevée. Chez les volontaires sains, le pasiréotide est retrouvé principalement sous forme inchangée dans le plasma, les urines et les fèces.

Élimination

Le pasiréotide administré par voie SC est éliminé principalement par clairance hépatique (excrétion biliaire), avec une faible contribution de la voie rénale. Dans une étude ADME (absorption, distribution, métabolisme et élimination) menée chez l'humain avec administration d'une dose unique de 600 mcg de pasiréotide par voie sous-cutanée, 55,9 % ± 6,63 % de la dose radioactive ont été récupérés au cours

des dix premiers jours suivant l'administration, dont 48,3 % ± 8,16 % dans les fèces et 7,63 % ± 2,03 % dans les urines.

La clairance (CL/F) du pasiréotide est faible (environ 7,6 l/h chez les volontaires sains et environ 3,8 l/h chez les patients atteints de la maladie de Cushing). Selon les rapports d'accumulation sur la base de l'ASC, la demi-vie effective ($T_{1,2, \text{eff}}$) calculée était d'environ 12 heures chez les volontaires sains.

Pharmacocinétique à l'état d'équilibre, linéarité et accumulation

Après administration de doses de 600 mcg deux fois par jour par voie sous-cutanée pendant 15 jours chez des patients atteints de la maladie de Cushing, l'état d'équilibre a été atteint en cinq jours. Selon les valeurs de la $C_{\text{min,ss}}$, la pharmacocinétique du pasiréotide est linéaire dans la plage de doses de 0,3 à 1,2 mg deux fois par jour chez les patients atteints de la maladie de Cushing, tandis qu'elle était linéaire aux doses allant de 0,0025 à 1,5 mg chez les volontaires sains. L'accumulation (rapport de 1,9) du pasiréotide était modérée chez les patients atteints de la maladie de Cushing.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants et adolescents (< 18 ans)** : Il n'a pas été mené d'études chez les enfants et adolescents (voir [1.1. Pédiatrie](#), [7.1.3. Enfants et adolescents](#), [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique – Populations particulières – Enfants et adolescents](#)).
- **Personnes âgées (≥ 65 ans)** : Les données chez les patients atteints de la maladie de Cushing âgés de 65 ans et plus sont limitées, mais ne laissent pas entrevoir de différences cliniquement significatives de l'innocuité et de l'efficacité par rapport aux patients plus jeunes (voir [1.2. Gériatrie](#), [7.1.4. Personnes âgées](#), [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique – Populations particulières – Personnes âgées](#)).
- **Sexe** : Les analyses PK de population de SIGNIFOR semblent indiquer que le sexe n'a pas d'effet sur les paramètres PK.
- **Groupe ethnique** : Les analyses PK de population de SIGNIFOR semblent indiquer que le groupe ethnique n'a pas d'effet sur les paramètres PK.
- **Âge** : L'âge a été une covariable dans l'analyse PK de population portant sur des patients atteints de la maladie de Cushing. Une diminution de la clairance corporelle totale et une augmentation de l'exposition PK avec l'avancement en âge ont été observées. Dans la tranche d'âge de 18 à 73 ans étudiée, l'aire sous la courbe à l'état d'équilibre (ASC_{ss}) pendant un intervalle posologique de 12 heures prédite est de 86 % à 111 % de celle observée chez un patient type de 41 ans. Cette variation est modérée et considérée comme ayant une pertinence mineure en considérant la large tranche d'âge dans laquelle cet effet a été observé.
- **Insuffisance hépatique** : SIGNIFOR est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (voir [2. Contre-indications](#)). Dans une étude clinique avec administration d'une dose unique de pasiréotide sous forme de SIGNIFOR SC chez des sujets présentant une insuffisance hépatique (classes A, B et C de Child-Pugh), les expositions étaient significativement plus élevées chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère (classes B et C de Child-Pugh) que chez les sujets ayant une fonction hépatique

normale. Après correction pour l'effet des covariables (âge, IMC et taux d'albumine), l' ASC_{inf} était augmentée de 60 % et 79 %, la C_{max} était augmentée de 67 % et 69 % et la CL/F était diminuée de 37 % et 44 % dans les groupes d'insuffisance hépatique modérée et sévère respectivement par rapport au groupe contrôle.

- **Insuffisance rénale** : Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients présentant une insuffisance rénale. SIGNIFOR doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou d'IRT (voir [7. Mises en garde et précautions – Fonction rénale, Surveillance et examens de laboratoire](#), [4. Posologie et administration](#)).

Dans une étude clinique avec administration d'une dose unique de 900 mcg de pasiréotide sous forme de SIGNIFOR SC chez des sujets présentant une insuffisance rénale, le degré d'insuffisance rénale n'a pas eu d'effet significatif sur la pharmacocinétique du pasiréotide. L' ASC_{0-inf} était diminuée de respectivement 22 %, 14 % et 1 % chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère, et augmentée de 25 % chez les sujets atteints d'IRT par rapport aux sujets sains après ajustement en fonction de l'âge, du sexe et du poids inclus comme covariables. La C_{max} était diminuée de respectivement 28 %, 23 %, 19 % et 10 % chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère, modérée, sévère ou une IRT par rapport aux sujets sains après ajustement en fonction de l'âge, du sexe et du poids inclus comme covariables. Cependant, chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée, sévère ou une IRT, il a été observé des augmentations de respectivement 1,85, 2,41 et 2,96 fois de l' ASC_{inf} et de 1,36, 2,00 et 3,01 fois de la C_{max} du pasiréotide libre. Des augmentations de l'amylase, de la lipase et de l'acide urique de grades 3 et 4 et des diminutions de l'hémoglobine de grade 3 ont également été observées chez les sujets présentant une insuffisance rénale sévère ou une IRT.

- **Masse maigre de l'organisme** : La masse maigre a été une covariable dans l'analyse PK de population portant sur des patients atteints de la maladie de Cushing. Dans la tranche de masse maigre de 33 à 83 kg étudiée, l' ASC_{ss} prédite est de 67 % à 134 % de celle observée chez un patient type de 49 kg (la tranche de poids corporel total correspondante était de 43,0 à 175 kg, avec une médiane de 77,4 kg). Cette variation est considérée comme modérée et comme ayant une pertinence clinique mineure.
- **Polymorphisme génétique** : Les effets des polymorphismes génétiques sur la pharmacocinétique de SIGNIFOR n'ont pas été établis.

11. Conservation, stabilité et mise au rebut

Entreposer à température ambiante (entre 15 °C et 30 °C).

Entreposer dans l'emballage d'origine (afin de protéger de la lumière).

SIGNIFOR (pasiréotide pour injection) doit être gardé hors de la portée et de la vue des enfants.

12 Particularités de manipulation du produit

La solution est fournie en ampoule autocassable en verre incolore hydrolytique de type I (Ph. Eur., USP) de 1 ml.

Pour assurer l'administration correcte du médicament, un professionnel de la santé doit expliquer au patient comment utiliser l'ampoule de SIGNIFOR (pasiréotide pour injection). Pour le mode d'emploi des ampoules de SIGNIFOR (pasiréotide pour injection), se reporter à la section [Renseignements destinés aux patient·e·s](#).

Les ampoules ne doivent être ouvertes qu'immédiatement avant l'administration et toute solution non utilisée doit être mise au rebut.

Précautions particulières pour la mise au rebut

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être mis au rebut conformément aux exigences locales.

Incompatibilités

Il n'a pas été généré de données de compatibilité avec d'autres produits. Le pasiréotide pour injection doit être utilisé sans dilution et ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

Partie 2 : Renseignements scientifiques

13. Renseignements pharmaceutiques

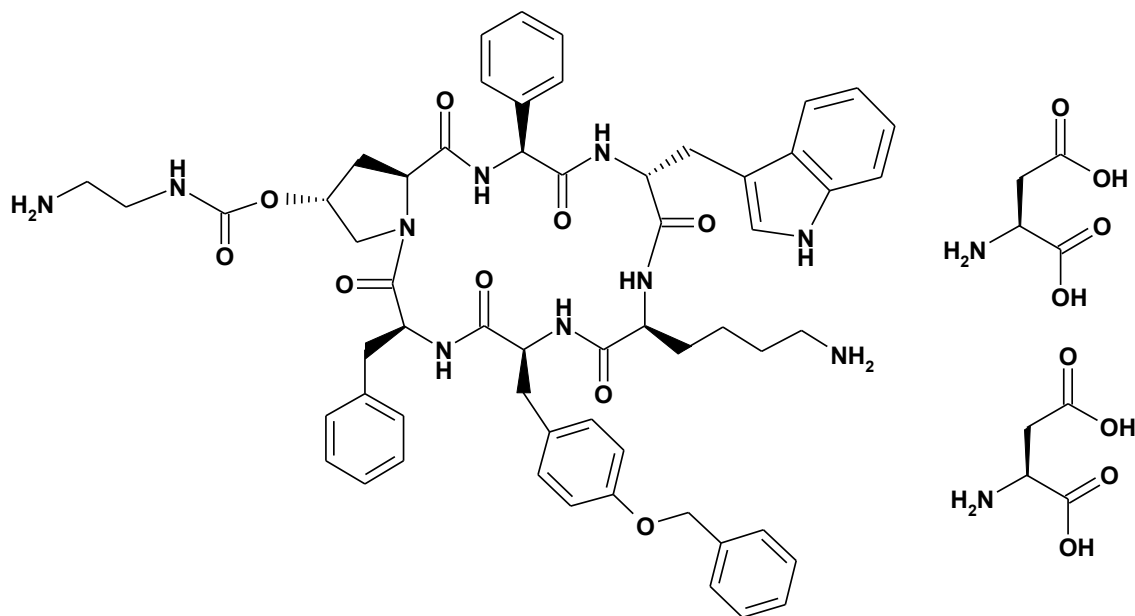
Substance médicamenteuse

Dénomination commune de la substance médicamenteuse : Diaspartate de pasiréotide

Nom chimique : Sel d'acide (2-aminoéthyl)carbamique (2R,5S,8S,11S,14R,17S,19aS)-11-(4-aminobutyl)-5-benzyl-8-(4-benzyloxybenzyl)-14-(1H-indol-3-ylméthyl)-4,7,10,13,16,19-hexaoxo-17-phenyloctadécahydro-3a,6,9,12,15,18-hexaazacyclopentacyclooctadécen-2-yl ester, di[(S)-2-acide aminosuccinique]

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{58}H_{66}N_{10}O_9 \cdot 2 C_4H_7NO_4$
1 047,206 + 266,205 = 1 313,41
Rapport sel/base : 1,254

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le diaspartate de pasiréotide, un nouvel hexapeptide cyclique, est un analogue de la somatostatine. C'est une poudre (lyophilisat) blanche à légèrement grisâtre.

Les constantes d'ionisation (pKa) du pasiréotide en phase aqueuse ont été déterminées par titrage potentiométrique dans une solution contenant un mélange eau/dioxane dans 0,15 M de KCl à 25 °C. Les valeurs sont : pKa1 = 10,2, pKa2 = 9,1. À 25 °C, la solubilité dans l'eau du pasiréotide est > 100 mg/ml.

14 Études cliniques

14.1 Études cliniques par indication

Traitement des patients adultes atteints de la maladie de Cushing

Données démographiques et plan de l'essai

Une étude de phase III multicentrique, à répartition aléatoire, a été menée pour évaluer l'innocuité et la sécurité de deux doses de SIGNIFOR pendant une période de traitement de 6 mois chez des patients présentant une maladie de Cushing persistante ou récidivante ou chez des patients *de novo* pour lesquels la chirurgie n'était pas indiquée ou qui refusaient l'intervention.

Dans l'étude, 162 patients ayant un taux de CLU > 1,5 × LSN lors de l'inclusion ont été répartis de façon aléatoire selon un rapport 1:1 pour recevoir une dose initiale de SIGNIFOR de 0,6 mg ou 0,9 mg par voie SC deux fois par jour. Après trois mois de traitement, les patients qui avaient un taux moyen de CLU sur 24 heures ≤ 2 × LSN et inférieur ou égal à la valeur à l'inclusion poursuivaient le traitement en aveugle jusqu'au mois 6 à la dose qui leur avait été attribuée. Chez les patients qui ne répondaient pas à ces critères, l'aveugle était levé et la dose était augmentée de 0,3 mg deux fois par jour. Après les six premiers mois de l'étude, les patients entraient dans une période de traitement en ouvert de six mois supplémentaires. La dose pouvait être réduite de 0,3 mg deux fois par jour à tout moment pendant l'étude en cas d'intolérance. L'âge moyen des patients était d'environ 40 ans, avec une prédominance de femmes (77,8 %). La majorité des patients (83,3 %) présentaient une maladie de Cushing persistante ou récidivante malgré une chirurgie hypophysaire et quelques patients (≤ 5 %) de chaque groupe de traitement avaient des antécédents de radiothérapie de l'hypophyse. La durée médiane d'exposition au traitement était de 10,4 mois (0,03 à 37,8 mois), avec au moins 6 mois chez 68 % des patients.

Les caractéristiques initiales étaient équilibrées entre les deux groupes de dose, à l'exception de différences notables du taux moyen de CLU sur 24 heures initial (1 156 nmol/24 heures dans le groupe 0,6 mg deux fois par jour et 782 nmol/24 heures dans le groupe 0,9 mg deux fois par jour; valeurs normales : 30 à 145 nmol/24 heures).

Le paramètre primaire d'efficacité était le pourcentage de patients de chaque groupe ayant obtenu la normalisation du taux moyen de CLU sur 24 heures (taux de CLU ≤ LSN) après six mois de traitement et chez lesquels il n'avait pas été effectué d'augmentation de la dose (par rapport à la dose attribuée) pendant cette période.

Pendant l'étude pivot, 62 % des patients qui avaient un taux d'HbA_{1c} normal (< 6 %) lors de l'inclusion sont devenus prédiabétiques ou diabétiques. Les taux d'HbA_{1c} se sont stabilisés avec l'ajout d'un traitement antihyperglycémiant, mais ne sont pas revenus aux valeurs initiales.

Résultats de l'étude

Paramètre primaire : normalisation du taux de CLU

Au mois 6, une normalisation du taux moyen de CLU a été observée chez respectivement 14,6 % (IC à 95 % : 7,0 %; 22,3 %) et 26,3 % (IC à 95 % : 16,6 %; 35,9 %) des patients répartis de façon aléatoire pour recevoir le pasiréotide 0,6 mg deux fois par jour ou 0,9 mg deux fois par jour. Plus de la moitié (55,6 %) des patients qui étaient répondeurs au mois 6 étaient également répondeurs au mois 12.

Une analyse d'appui de l'efficacité a été effectuée, dans laquelle les patients ont été classés dans la catégorie de répondeurs partiels (taux de CLU > 1,0 × LSN mais avec une réduction ≥ 50 % par rapport à la valeur initiale). Une augmentation de la dose au mois 3 était autorisée dans le groupe de dose de 0,6 mg, mais non dans le groupe de dose de 0,9 mg. Le pourcentage total de répondeurs complets ou partiels au mois 6 était de 33 % et 37 % des patients (groupes 0,6 mg deux fois par jour et 0,9 mg deux fois par jour respectivement) (tableau 5). Chez les patients dont le taux de CLU n'était pas contrôlé aux mois 1 et 2 (90 %), il était probable qu'il ne soit toujours pas contrôlé aux mois 6 et 12.

Tableau 5 – Taux de réponse au mois 6 par groupe de dose

Catégorie de réponse	Pasiréotide 0,6 mg deux fois par jour (N = 82)	Pasiréotide 0,9 mg deux fois par jour (N = 80)
	n (%)	n (%)
Répondeurs ¹	12 (14,6 %)	21 (26,3 %)
Répondeurs partiels ²	15 (18,3 %)	9 (11,2 %)
Non-répondeurs ³	55 (67,1 %)	50 (62,5 %)

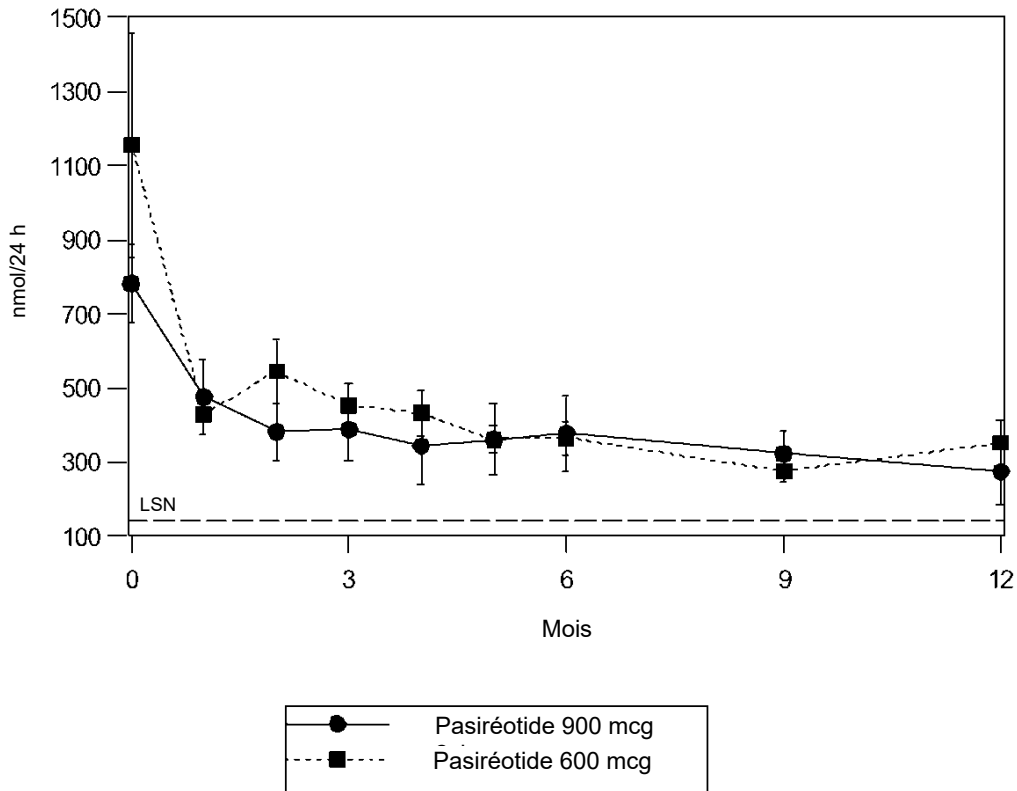
¹ Répondeurs : patients dont le taux de CLU était totalement contrôlé (CLU ≤ 1,0 × LSN) sans augmentation de la dose au mois 3.

² Répondeurs partiels : CLU > 1,0 × LSN mais avec une réduction ≥ 50 % par rapport à la valeur initiale. Une augmentation de la dose au mois 3 était autorisée dans le groupe de dose de 0,6 mg, mais non dans le groupe de dose de 0,9 mg.

³ Non-répondeurs : ni répondeurs ni répondeurs partiels.

Dans les deux groupes de dose, SIGNIFOR avait induit une diminution du taux moyen de CLU après un mois de traitement, qui s'est maintenue au cours du temps (figure 1). Les réductions et augmentations de dose ont semblé avoir un effet minime sur la réponse en termes de CLU.

Figure 1 – Taux moyen (\pm ES) de cortisol libre urinaire (nmol/24 heures) à différents temps jusqu’au mois 12, par groupe de dose



Remarque : La ligne de référence représente la limite supérieure de la normale du taux de CLU, qui est de 145 nmol/24 heures. Les valeurs \pm erreur standard sont présentées.

Des diminutions ont également été démontrées par le pourcentage total de variation des taux moyens de CLU aux mois 6 et 12 par rapport aux valeurs initiales (tableau 6).

Tableau 6 – Variation relative des taux moyens de CLU aux mois 6 et 12 par rapport aux valeurs initiales, par groupe de dose

		Pasiréotide 0,6 mg deux fois par jour	Pasiréotide 0,9 mg deux fois par jour
		Variation relative (n)	Variation relative (n)
Variation relative moyenne du taux de CLU par rapport à la valeur initiale	Mois 6	-27,5 ¹ (52)	-48,4 (51)
	Mois 12	-41,3 (37)	-54,5 (35)

¹ Inclut un patient qui avait des résultats significativement aberrants, avec une variation relative de +542,2 % par rapport à la valeur initiale.

15 Microbiologie

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit médicamenteux.

16 Toxicologie non clinique

Toxicologie générale

Toxicité à dose unique

La toxicité aiguë du pasiréotide aux doses de 15 et 30 mg/kg par voie sous-cutanée a été évaluée chez des rats et des souris. Il n'a pas été observé de létalité.

Toxicité à doses répétées

Rats

L'étude pivot de toxicité à doses répétées chez des rongeurs a été effectuée chez des rats mâles et femelles. Les animaux ont reçu le pasiréotide en injection SC aux doses de 0,0008, 0,024, 0,08 et 0,24 mg/kg une fois par jour pendant 26 semaines. Par rapport aux valeurs de l'ASC chez l'humain, ces doses confèrent une marge d'exposition de respectivement 0,07, 0,24 (0,33 chez les mâles et 0,15 chez les femelles), 0,49 et 1,92. Selon les modifications histologiques observées dans l'hypophyse (mâles) et dans l'appareil génital (femelles), la dose sans effet nocif observé (DSNEO) estimée est de 0,024 mg/kg/jour.

Tous les effets induits par le pasiréotide ont été considérés comme étant dus à l'action pharmacologique du médicament et toutes les anomalies ont été réversibles après une période de récupération. Une diminution du poids corporel a été observée chez les mâles (à partir de la dose de 0,008 mg/kg) et chez les femelles (à la dose de 0,24 mg/kg). Chez les mâles, des diminutions du poids de l'hypophyse et de la masse cytoplasmique de cellules acidophiles/somatotropes ont été observées aux doses > 0,024 mg/kg. Chez les femelles, des modifications dans l'appareil génital (diminution du nombre de corps jaunes, hyperplasie ou hypertrophie de la muqueuse vaginale due à la mucification, hypertrophie vaginale) compatibles avec un allongement du cycle œstral ont été observées aux doses ≥ 0,08 mg/kg.

Des effets inhibiteurs sur les organes lymphoïdes et hématopoïétiques ont été constatés; ils comprenaient une diminution du poids et de la cellularité du thymus ainsi qu'une diminution de l'activité hématopoïétique de la rate et de la moelle osseuse. L'absence de renouvellement osseux sous le cartilage de conjugaison du tibia et du fémur a été observée. Les modifications des paramètres biochimiques sériques (augmentation de l'ALT, diminution de l'albumine) et la diminution du poids du foie semblaient indiquer des effets possibles sur le foie aux doses élevées, pouvant être la conséquence de la diminution du taux d'IGF-1. Les modifications des paramètres de la coagulation (augmentation du TP et du TCA) observées chez les femelles sont vraisemblablement liées à l'effet pharmacologique du pasiréotide, probablement en raison de la modification de la synthèse par le foie des facteurs de la coagulation régulés par la GH.

Singes

L'étude pivot de toxicité à doses répétées chez des espèces autres que les rongeurs a été effectuée chez des singes mâles et femelles. Les animaux ont reçu le pasiréotide aux doses de 0,4, 1,6 et 3,2 mg/kg par jour pendant 39 semaines. Par rapport aux valeurs de l'ASC chez l'humain, ces doses confèrent une marge d'exposition de respectivement 12,2, 39,0 et 96,1 chez les mâles et 13,3, 54,7 et 102,6 chez les femelles. Selon les modifications histologiques dans l'hypophyse (augmentation de l'acidophilie dans la pars distalis), la thyroïde (petits follicules), le côlon (distension avec fécalome) et les réactions au site d'injection, la DSENO estimée est de 1,6 mg/kg/jour.

Tous les effets induits par le pasiréotide ont été considérés comme étant dus à l'action pharmacologique du médicament et toutes les anomalies ont été réversibles après une période de récupération.

Cancérogénicité

Le potentiel cancérogène du pasiréotide administré par voie SC a été évalué dans l'étude de 26 semaines sur un modèle chez la souris transgénique RasH2 (doses : 0, 0,05, 1,0, 2,5 mg/kg/jour) et dans l'étude de deux ans sur un modèle chez le rat (doses : 0, 0,01, 0,05, 0,3 mg/kg/jour). Le pasiréotide n'a été cancérogène dans aucun modèle.

Génotoxicité

Le pasiréotide n'a pas présenté de potentiel mutagène ni clastogène dans une batterie d'essais, incluant le test d'Ames, l'essai d'aberrations chromosomiques sur lymphocytes périphériques humains ou l'essai des micronoyaux *in vivo* chez le rat.

Toxicité pour la reproduction et le développement

La fertilité et le développement embryonnaire précoce ont été évalués chez des rats. Le pasiréotide était administré en injection SC aux doses de 0,1, 1,0 et 10 mg/kg/jour avant l'accouplement, pendant l'accouplement et jusqu'au 6^e jour de la gestation. Des effets sur la reproduction n'ont été observés que chez les femelles et comprenaient un allongement des cycles œstraux/l'absence de cycles aux doses $\geq 1,0$ mg/kg et une diminution du nombre de corps jaunes, de sites d'implantation et/ou de fœtus viables à toutes les doses. Il n'a pas été établi de DSENO pour la fertilité femelle ($< 0,1$ mg/kg/jour).

Le développement embryonnaire et fœtal a été évalué chez des rats et des lapins. Chez les rats, le pasiréotide était administré en injection SC aux doses de 1, 5 et 10 mg/kg du jour 6 au jour 17 de la gestation. À la dose de 10 mg/kg, en présence d'une toxicité et d'une mortalité maternelles, il a été observé des effets sur la génération F₁ qui consistaient en une augmentation des résorptions précoces et totales, une diminution du poids des fœtus et des anomalies de rotation des membres. La DSENO pour les fœtus était de 5 mg/kg. Le pasiréotide n'a pas été tératogène chez le rat.

Chez les lapins, le pasiréotide était administré en injection SC aux doses de 0,05, 1,0 et 5,0 mg/kg/jour des jours 7 à 20 de la gestation. Une toxicité maternelle a été observée aux doses $\geq 1,0$ mg/kg et une mortalité a été constatée à la dose de 5,0 mg/kg. Des effets sur la reproduction et les fœtus (augmentations des résorptions précoces et/ou totales, diminution du poids du fœtus) en présence d'une toxicité maternelle ont été constatés aux doses $\geq 1,0$ mg/kg. À la dose de 5 mg/kg, des avortements et une diminution du nombre de fœtus viables ont été observés. Les augmentations des anomalies squelettiques observées à la dose de 5,0 mg/kg ont été considérées comme secondaires à la

diminution du poids des fœtus. La DSENO pour les mères et les fœtus était de 0,05 mg/kg. Le pasiréotide n'a pas été tératogène chez le lapin.

Le développement prénatal et postnatal a été évalué chez les rats. Le pasiréotide était administré en injection SC aux doses de 2, 5 et 10 mg/kg aux mères de la génération F₀ du jour 6 de la gestation au jour 21, 22 ou 23 du postpartum. Une toxicité maternelle a été observée à toutes les doses et une mortalité liée au médicament a été constatée à la dose de 5 mg/kg. L'administration de pasiréotide n'a pas eu d'effet sur les performances maternelles (pas de modifications de l'indice de gestation, de la durée de la gestation, du nombre de petits vivants ou morts, du nombre de cicatrices d'implantation, du sex-ratio et de l'indice de naissances vivantes). Une diminution du poids des petits de la génération F₁ a été observée à toutes les doses. Du fait du poids faible des petits, le délai moyen en jours de dépliement du pavillon de l'oreille était légèrement augmenté dans tous les groupes de dose. Après le sevrage, les gains pondéraux ont été comparables dans tous les groupes, ce qui démontre la réversibilité des effets. Il n'a pas été observé d'effet sur la fonction visuelle, le développement physique, les performances de comportement, les observations macroscopiques, les performances des parents ou l'utérus chez les adultes de la génération F₁.

Toxicologie particulière

Antigénicité

L'antigénicité n'a pas été évaluée avec la formulation sous-cutanée. Dans une étude chez les rats effectuée avec le pasiréotide LP administré par voie IM, des anticorps dirigés contre le pasiréotide ont été détectés chez 26 des 59 animaux traités. Les anticorps ont été considérés comme n'étant pas neutralisants, car les effets pharmacologiques et les concentrations du médicament ont été maintenus.

Immunotoxicité

Le potentiel immunotoxique du pasiréotide administré par voie SC a été évaluée dans une étude d'immunotoxicité de quatre semaines chez les rats (doses : 0,08, 0,24 et 0,8 mg/kg/jour). Le pasiréotide présente un faible potentiel immunotoxique. Bien qu'il ait été observé une légère diminution des nombres de lymphocytes chez les mâles aux doses de 0,24 et 0,8 mg/kg/jour (nombres de lymphocytes totaux et nombres absolus de lymphocytes T totaux, de lymphocytes T auxiliaires, de lymphocytes T cytotoxiques, de cellules tueuses naturelles et de lymphocytes B), il n'a pas été constaté d'effets toxiques du pasiréotide sur la fonction immunitaire (l'administration de pasiréotide n'a pas eu d'effet sur les réponses en IgM anti-KLH [hémocyanine de patelle] et en IgG anti-KLH).

Phototoxicité

Dans le spectre d'absorption du pasiréotide, un pic significatif a été observé à 360 nm environ. Un essai de phototoxicité *in vitro* a été réalisé. Le pasiréotide n'a pas présenté de potentiel phototoxique.

Renseignements destinés aux patient·e·s

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

Pr **SIGNIFOR**[®]

Pasiréotide pour injection

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra **SIGNIFOR**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de **SIGNIFOR**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

Encadré sur les « mises en garde et précautions importantes »

Les effets secondaires graves comprennent :

- Troubles hépatiques
- Troubles cardiaques (battements de cœur lents ou irrégulier)
- Modifications du taux de sucre dans le sang

À quoi sert **SIGNIFOR** :

SIGNIFOR (pasiréotide) est un médicament utilisé pour traiter la maladie de Cushing chez les adultes. Il est utilisé lorsque la chirurgie n'est pas une option ou n'a pas produit les résultats attendus.

Le traitement par **SIGNIFOR** ne doit être prescrit et supervisé que par un professionnel de la santé (médecin) qualifié. Pour recevoir **SIGNIFOR**, vous devez être inscrit(e) dans le programme d'accès spécial à **SIGNIFOR**.

Comment fonctionne **SIGNIFOR** :

La maladie de Cushing est une affection causée par une augmentation du volume de l'hypophyse (adénome hypophysaire). Cela entraîne la production de certaines hormones par l'organisme en quantités excessives.

SIGNIFOR fonctionne en inhibant (« bloquant ») la production de certaines hormones qui causent la maladie de Cushing.

Les ingrédients de **SIGNIFOR** sont :

Ingrédients médicinaux : Diaspartate de pasiréotide

Ingrédients non médicinaux: Mannitol, hydroxyde de sodium, acide tartrique et eau pour injection.

SIGNIFOR se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

SIGNIFOR est une solution fournie en ampoule contenant 1 ml de solution limpide incolore.

Chaque ampoule contient 0,3 mg, 0,6 mg ou 0,9 mg de pasiréotide (sous forme de diaspartate de pasiréotide).

SIGNIFOR est disponible en boîtes contenant 6 ou 60 ampoules.

N'utilisez pas SIGNIFOR dans les cas suivants :

- si vous êtes allergique au pasiréotide ou à tout autre ingrédient du médicament ou composant de son contenant;
- si vous présentez des troubles hépatiques modérés ou sévères;
- si vous avez un diabète non contrôlé;
- si vous présentez des troubles cardiaques.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser SIGNIFOR, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- si votre taux de sucre dans le sang est anormal, soit trop élevé (hyperglycémie/diabète), soit trop faible (hypoglycémie);
- si vous présentez des troubles hépatiques;
- si vous présentez des troubles rénaux sévères;
- si vous présentez des troubles cardiaques. Cela comprend une fréquence ou un rythme cardiaques anormaux. Cela peut également comprendre une anomalie du système électrique du cœur appelée allongement de l'intervalle QT;
- si vous avez des antécédents de sensation d'être sur le point de perdre connaissance;
- si vous avez des taux faibles d'hormones hypophysaires;
- si vous avez un taux sanguin faible de potassium ou de magnésium;
- si vous présentez des troubles tels que vomissements, diarrhée ou déshydratation;
- si vous avez des calculs biliaires;
- si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou envisagez une grossesse. SIGNIFOR ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. SIGNIFOR peut rétablir la fertilité chez les femmes en âge de procréer. Vous devez utiliser une contraception efficace pendant le traitement par SIGNIFOR pour éviter une grossesse;
- si vous allaitez ou prévoyez d'allaiter. SIGNIFOR ne doit pas être utilisé chez les femmes qui allaitent.

Autres mises en garde :

Avant que votre professionnel de la santé ne prescrive SIGNIFOR, il devra demander des examens, comprenant :

- analyses de sang;
- bilan hépatique;
- électrocardiogramme, pour mesurer l'activité électrique du cœur;
- échographie de la vésicule biliaire.

Ces examens devront être effectués à nouveau pendant le traitement.

Votre professionnel de la santé pourra décider de contrôler votre vésicule biliaire et vos taux d'enzymes hépatiques et d'hormones hypophysaires à intervalles réguliers.

Votre professionnel de la santé pourra décider de surveiller votre taux de sucre dans le sang (« glycémie »). Vous devrez peut-être commencer à prendre des médicaments pour contrôler votre glycémie ou votre professionnel de la santé pourra ajuster la dose des médicaments que vous prenez déjà pour contrôler votre glycémie.

Conduite et utilisation de machines : Avant d'effectuer des tâches nécessitant une vigilance particulière, vous devez attendre de savoir comment vous réagissez à SIGNIFOR car une fatigue ou des maux de tête peuvent survenir.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.

Les produits suivants pourraient interagir avec SIGNIFOR :

La liste ci-dessous comprend certains, mais non la totalité, des médicaments qui peuvent augmenter le risque de troubles du rythme cardiaque pendant le traitement par SIGNIFOR. Vous devez vérifier auprès de votre professionnel de la santé avant de prendre tout autre médicament avec SIGNIFOR.

- antiarythmiques utilisés pour traiter les rythmes cardiaques irréguliers tels qu'amiodarone, disopyramide, procaïnide, quinidine, sotalol, ibutilide, dronédarone, flécaïnide, propafénone
- médicaments pouvant avoir un effet indésirable sur la fonction cardiaque (allongement de l'intervalle QT) tels que :
 - o antipsychotiques (p. ex. halopéridol, pimozide, dropéridol, ziprasidone, chlorpromazine)
 - o antidépresseurs (p. ex. imipramine, citalopram, amitriptyline, maprotiline, venlafaxine)
 - o méthadone
 - o antibiotiques (p. ex. clarithromycine, moxifloxacine, érythromycine, azithromycine, tacrolimus, lévofloxacine, ciprofloxacine)
 - o antipaludiques (p. ex. chloroquine, quinine)
 - o antifongiques (p. ex. kétoconazole, fluconazole, voriconazole)
 - o agonistes des récepteurs de la dopamine (p. ex. dompéridone)
 - o antiémétiques (p. ex. ondansétron intraveineux)
 - o médicaments anticancéreux (p. ex. sunitinib, nilotinib, vandétanib, lapatinib, vorinostat)
- antiasthmatiques (p. ex. formotérol, salmétérol);
- diurétiques;
- laxatifs et lavements;
- amphotéricine B;
- corticoïdes à dose élevée;
- médicaments qui diminuent la fréquence cardiaque et/ou entraînent un allongement de l'intervalle PR :
 - o antihypertenseurs (p. ex. aténolol, diltiazem, vérapamil, clonidine)
 - o médicaments utilisés pour traiter l'insuffisance cardiaque (p. ex. digoxine)
 - o médicaments utilisés pour traiter la sclérose en plaques (p. ex. fingolimod)

- o médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH (p. ex. atazanavir)
- certains autres médicaments tels que ciclosporine, bromocriptine;
- médicaments utilisés pour empêcher la formation de caillots sanguins (anticoagulants);
- médicaments antidiabétiques, incluant insuline et antidiabétiques oraux.

Cette liste comprend certains, mais pas la totalité, des médicaments qui peuvent augmenter le risque d'effets secondaires pendant le traitement par SIGNIFOR.

Comment utiliser SIGNIFOR :

- Votre professionnel de la santé vous aura expliqué comment utiliser les ampoules de SIGNIFOR.
- Avant d'utiliser l'ampoule, veuillez lire attentivement les renseignements ci-dessous. En cas de doute sur la façon d'effectuer l'injection ou pour toute question, adressez-vous à votre professionnel de la santé pour obtenir de l'aide.
- L'injection peut être préparée en utilisant deux aiguilles différentes pour prélever et injecter la solution, ou une aiguille à injection fine et courte pour les deux étapes. En fonction de la pratique clinique locale, votre professionnel de la santé vous dira quelle méthode vous devez utiliser. Veuillez suivre ses instructions.

Renseignements importants relatifs à l'innocuité

Matériel nécessaire pour effectuer vous-même une injection sous-cutanée :

1. Une ampoule de SIGNIFOR.
2. Lingettes imprégnées d'alcool ou équivalent.
3. Une seringue stérile.
4. Une aiguille émoussée longue et épaisse stérile pour prélever la solution (votre professionnel de la santé vous dira si elle est nécessaire).
5. Une aiguille courte et fine stérile.
6. Un collecteur d'aiguilles ou un autre conteneur de déchets muni d'un couvercle.

Site d'injection

Le site d'injection est l'endroit de votre corps où vous effectuerez vous-même les injections. SIGNIFOR est destiné à être administré par voie sous-cutanée. Cela signifie qu'il est injecté dans le tissu adipeux situé juste sous la peau à l'aide d'une aiguille courte. Les cuisses ou l'abdomen (à l'exception du nombril et de la taille) sont des régions appropriées pour les injections sous-cutanées. Vous devez choisir un site différent pour chaque injection afin d'éviter un endolorissement et une irritation cutanée. Vous devez également éviter d'effectuer les injections dans des sites présentant une sensibilité ou une irritation cutanée.

Pour commencer

Lorsque vous êtes prêt(e) à effectuer l'injection, suivez attentivement les étapes ci-dessous :

- Lavez-vous soigneusement les mains à l'eau et au savon.
- Utilisez toujours des aiguilles et seringues jetables neuves lors de chaque injection.
- N'utilisez qu'une seule fois les seringues et les aiguilles. Ne partagez **jamais** les aiguilles et les seringues avec une autre personne.
- Sortez l'ampoule de la boîte.



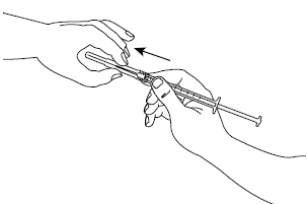
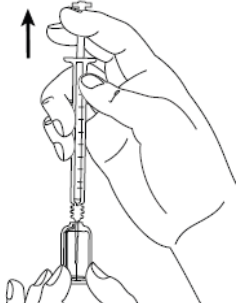
Les ampoules ne doivent être ouvertes qu'immédiatement avant l'administration et toute solution non utilisée doit être mise au rebut.



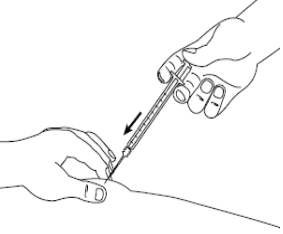
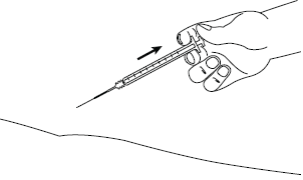
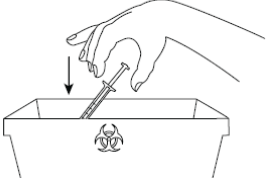
Vérifiez la date de péremption et la dose :

Vérifiez la date de péremption indiquée sur l'étiquette de l'ampoule (après « EXP ») et vérifiez que la dose est celle que votre professionnel de la santé vous a prescrite.

N'UTILISEZ PAS le médicament si la date de péremption est dépassée ou si la dose n'est pas celle qui vous a été prescrite. Dans les deux cas, rapportez la boîte complète du médicament à la pharmacie.

Comment injecter SIGNIFOR

	<p>Étape 1 : La solution injectable de SIGNIFOR est contenue dans une ampoule autocassable. Le point coloré sur la partie supérieure indique la position de la zone de rupture sur le col de l'ampoule. Tapotez l'ampoule avec le doigt afin de garantir qu'il n'y aura pas de solution dans la partie supérieure lorsque vous ouvrirez l'ampoule.</p> <p>La solution doit être limpide et incolore et exempte de particules visibles. N'utilisez pas SIGNIFOR si la solution n'est pas limpide ou contient des particules.</p>
	<p>Étape 2 : Méthode recommandée : tenez l'ampoule en position verticale avec le point coloré à l'opposé de vous. Tenez la base de l'ampoule d'une main. En appuyant avec les pouces de part et d'autre du col de l'ampoule, cassez le haut de l'ampoule au niveau du point de rupture. Une fois l'ampoule ouverte, placez-la sur un plan de travail propre.</p>
	<p>Étape 3 : Prenez la seringue stérile et fixez l'aiguille à la seringue. Si votre professionnel de la santé vous a dit d'utiliser deux seringues, vous devez utiliser l'aiguille émoussée longue et épaisse pour cette étape.</p> <p>Avant de passer à l'étape 4, nettoyez le site d'injection avec une lingette imprégnée d'alcool.</p>
	<p>Étape 4 : Retirez le capuchon de l'aiguille. Insérez l'aiguille dans l'ampoule et tirez le piston pour prélever la totalité du contenu de l'ampoule dans la seringue. Si votre professionnel de la santé vous a dit d'utiliser deux seringues, vous devez maintenant remplacer l'aiguille longue par la courte.</p>

	<p>Étape 5 : Tenez la seringue d'une main entre deux doigts avec la base du piston sur votre pouce. Tapotez la seringue avec les doigts pour expulser les bulles d'air. Vérifiez qu'il n'y a pas de bulles d'air dans la seringue en appuyant sur le piston jusqu'à ce que la première goutte apparaisse à la pointe de l'aiguille.</p> <p>Ne laissez pas l'aiguille entrer en contact avec quoi que ce soit. Vous êtes maintenant prêt(e) à effectuer l'injection.</p>
	<p>Étape 6 : Pincez délicatement la peau au site d'injection, et en tenant l'aiguille à un angle d'environ 45° (comme le montre l'illustration), insérez-la dans le site d'injection.</p> <p>Tirez légèrement le piston pour vérifier que l'aiguille n'est pas entrée dans un vaisseau sanguin. Si vous voyez du sang dans la seringue, retirez l'aiguille de la peau, puis remplacez l'aiguille courte par une nouvelle aiguille et insérez-la dans un autre site d'injection.</p>
	<p>Étape 7 : Tout en maintenant la peau pincée, appuyez lentement à fond sur le piston jusqu'à ce que la totalité de la solution soit injectée. Laissez le piston enfoncé et maintenez la seringue en place pendant 5 secondes.</p>
	<p>Étape 8 : Relâchez lentement le pli cutané et retirez délicatement l'aiguille. Remettez le capuchon sur l'aiguille.</p>
	<p>Étape 9 : Jetez immédiatement la seringue dans un collecteur d'aiguilles ou dans un autre conteneur de déchets muni d'un couvercle. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être mis au rebut conformément aux exigences locales.</p>

Dose habituelle :

La dose recommandée de SIGNIFOR est de 0,6 mg en injection sous la peau (injection sous-cutanée) deux fois par jour (à intervalle d'environ 12 heures). Le fait d'administrer SIGNIFOR à la même heure chaque jour vous aidera à vous rappeler à quel moment vous devez utiliser votre médicament.

Votre professionnel de la santé surveillera votre réponse au traitement par SIGNIFOR et pourra vous demander de passer à une dose plus élevée ou plus faible.

Durée du traitement par SIGNIFOR

Votre professionnel de la santé contrôlera votre état de santé à intervalles réguliers afin de déterminer si le traitement est efficace. Vous devrez utiliser SIGNIFOR aussi longtemps que votre professionnel de la santé vous le dira. C'est un traitement au long cours, qui peut durer des années. Si vous arrêtez votre traitement, vos symptômes peuvent réapparaître.

Surdose :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de SIGNIFOR, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764- 7669), même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

N'utilisez pas de dose double de SIGNIFOR pour compenser une dose oubliée. Si vous avez oublié d'administrer une dose de SIGNIFOR, effectuez simplement l'injection suivante au moment habituel.

Effets secondaires possibles de l'utilisation de SIGNIFOR :

Voici certains des effets secondaires que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez SIGNIFOR. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre :

- Diarrhée, nausées, douleur abdominale, vomissements, perte d'appétit, constipation, digestion difficile, ballonnement, perte de poids, modifications du goût, flatulence (« gaz »), bouche sèche.
- Fatigue, faiblesse, inconfort, douleurs musculaires et articulaires, somnolence, évanouissement, sensations vertigineuses, tremblement.
- Douleur localisée, rougeur, irritation, démangeaisons, éruption cutanée, urticaire et/ou gonflement au site d'injection.
- Peau sèche, démangeaisons, transpiration excessive, ecchymose.
- Maux de tête.
- Chute de cheveux.
- Vision trouble.
- Bouffées congestives.

SIGNIFOR peut entraîner des anomalies des résultats des analyses de sang. Votre professionnel de la santé déterminera à quel moment des analyses de sang doivent être effectuées et interprètera les résultats.

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Très fréquent			
Hyperglycémie (taux élevé de sucre dans le sang) : soif plus intense, besoin fréquent d'uriner, augmentation de l'appétit avec perte de poids, fatigue, nausées, vomissements, douleur abdominale.			√
Lithiase biliaire (calculs biliaires) : coloration jaune de la peau et du blanc des yeux, urines foncées et selles claires. Une douleur intense dans la partie supérieure de l'abdomen, une douleur dans l'épaule droite, des nausées et vomissements peuvent survenir après les repas.			√
Fréquent			
Hypocorticisme (taux faible de cortisol) : faiblesse extrême, perte de poids, nausées, vomissements, pression artérielle faible.			√
Insuffisance surrénalienne : fatigue, faiblesse musculaire, perte d'appétit, perte de poids, douleur abdominale.		√	
Troubles du rythme cardiaque : faiblesse, fatigue, essoufflement, étourdissements, évanouissement, sensations vertigineuses, palpitations, crises convulsives.			√
Allongement de l'intervalle QT (anomalie du rythme cardiaque) : battements de cœur irréguliers, évanouissement, perte de conscience, crises convulsives.			√
Hypotension (pression artérielle faible) : sensations vertigineuses,		√	

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
évanouissement, étourdissements.			
Hypertension (pression artérielle élevée) : essoufflement, maux de tête, saignements de nez.	√		
Affection hépatique : nausées, vomissements, perte d'appétit avec démangeaisons, coloration jaune de la peau et du blanc des yeux, urines foncées, douleur abdominale.			√
Affection pancréatique : douleur abdominale aiguë ou chronique (irradiant fréquemment dans le dos), digestion difficile, nausées et vomissements, diarrhée, gonflement et sensibilité de l'abdomen, ballonnement.			√
Trouble de la coagulation : ecchymoses (« bleus ») sévères ou saignements inhabituels de la peau ou d'autres parties du corps.			√
Peu fréquent			
Anémie (nombre faible de globules rouges) : fatigue, manque d'énergie, pâleur.			√
Signalés après la commercialisation à une fréquence inconnue			
Acidocétose (accumulation d'acides dans le sang) : soif intense, besoin fréquent d'uriner, nausées, faiblesse, haleine à l'odeur fruitée, difficultés respiratoires, état confusionnel.			√
Stéatorrhée et malabsorption des graisses alimentaires : apparition ou aggravation de symptômes tels que selles huileuses, coloration anormale des selles, selles molles, ballonnement abdominal et perte de poids.		√	

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des 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 indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 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 :

- Entreposer à une température comprise entre 15 °C et 30 °C.
- Garder ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants.
- Entreposer dans l'emballage d'origine afin de protéger de la lumière.
- Les médicaments ne doivent pas être jetés avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien de jeter les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

Pour en savoir plus sur SIGNIFOR :

- Parlez-en 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 patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada ([Base de données sur les produits pharmaceutiques : Accéder à la base de données](#)) et sur le site Web du fabricant (www.recordatirarediseases.com/ca) ou peut être obtenu en téléphonant au 1-877-827-1306.

Le présent feuillet a été rédigé par Recordati Rare Diseases Canada Inc.

Date d'approbation : 2025-05-20

^{Pr}SIGNIFOR est une marque de commerce enregistrée.